

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Direktor: Professor Dr. F. JUNG

Prüfung analgetischer Substanzen durch elektrische Reizschwellenmessung am Zahn

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde eines Doktors
der Zahnheilkunde
der Hohen Medizinischen Fakultät der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
Bruno Karl WILSKE
aus Baimaklia / Bessarabien

Mainz 1965

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Direktor: Professor Dr. F. JUNG

Prüfung analgetischer Substanzen durch elektrische Reizschwelmennmessung am Zahn

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde eines Doktors
der Zahnheilkunde
der Hohen Medizinischen Fakultät der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Bruno Karl WILSKE
aus Baimaklia / Bessarabien

Mainz 1965



Dekan:	Professor Dr. J. BORNEFF
Referent:	Professor Dr. Dr. P. RIETHE
Korreferent:	Professor Dr. J. KLUCZKA

VERZEICHNIS
DER INHALTSSEITE

I. Allgemeines über den Verfasser	Seite 1
II. Die Entstehung des Buches	Seite 2
III. Die Bedeutung des Buches	Seite 3
IV. Die Darstellung des Buches	Seite 4
V. Die Ergebnisse des Buches	Seite 5
VI. Die Bedeutung des Buches für die Wissenschaft	Seite 6
VII. Die Bedeutung des Buches für die Praxis	Seite 7
VIII. Die Bedeutung des Buches für die Kultur	Seite 8
IX. Die Bedeutung des Buches für die Politik	Seite 9
X. Die Bedeutung des Buches für die Religion	Seite 10
XI. Die Bedeutung des Buches für die Philosophie	Seite 11
XII. Die Bedeutung des Buches für die Kunst	Seite 12
XIII. Die Bedeutung des Buches für die Wissenschaft	Seite 13
XIV. Die Bedeutung des Buches für die Praxis	Seite 14
XV. Die Bedeutung des Buches für die Kultur	Seite 15
XVI. Die Bedeutung des Buches für die Politik	Seite 16
XVII. Die Bedeutung des Buches für die Religion	Seite 17
XVIII. Die Bedeutung des Buches für die Philosophie	Seite 18
XIX. Die Bedeutung des Buches für die Kunst	Seite 19
XX. Die Bedeutung des Buches für die Wissenschaft	Seite 20
XXI. Die Bedeutung des Buches für die Praxis	Seite 21
XXII. Die Bedeutung des Buches für die Kultur	Seite 22
XXIII. Die Bedeutung des Buches für die Politik	Seite 23
XXIV. Die Bedeutung des Buches für die Religion	Seite 24
XXV. Die Bedeutung des Buches für die Philosophie	Seite 25
XXVI. Die Bedeutung des Buches für die Kunst	Seite 26
XXVII. Die Bedeutung des Buches für die Wissenschaft	Seite 27
XXVIII. Die Bedeutung des Buches für die Praxis	Seite 28
XXIX. Die Bedeutung des Buches für die Kultur	Seite 29
XXX. Die Bedeutung des Buches für die Politik	Seite 30
XXXI. Die Bedeutung des Buches für die Religion	Seite 31
XXXII. Die Bedeutung des Buches für die Philosophie	Seite 32
XXXIII. Die Bedeutung des Buches für die Kunst	Seite 33
XXXIV. Die Bedeutung des Buches für die Wissenschaft	Seite 34
XXXV. Die Bedeutung des Buches für die Praxis	Seite 35
XXXVI. Die Bedeutung des Buches für die Kultur	Seite 36
XXXVII. Die Bedeutung des Buches für die Politik	Seite 37
XXXVIII. Die Bedeutung des Buches für die Religion	Seite 38
XXXIX. Die Bedeutung des Buches für die Philosophie	Seite 39
XL. Die Bedeutung des Buches für die Kunst	Seite 40
XLI. Die Bedeutung des Buches für die Wissenschaft	Seite 41
XLII. Die Bedeutung des Buches für die Praxis	Seite 42
XLIII. Die Bedeutung des Buches für die Kultur	Seite 43
XLIV. Die Bedeutung des Buches für die Politik	Seite 44
XLV. Die Bedeutung des Buches für die Religion	Seite 45
XLVI. Die Bedeutung des Buches für die Philosophie	Seite 46
XLVII. Die Bedeutung des Buches für die Kunst	Seite 47
XLVIII. Die Bedeutung des Buches für die Wissenschaft	Seite 48
XLIX. Die Bedeutung des Buches für die Praxis	Seite 49
L. Die Bedeutung des Buches für die Kultur	Seite 50
LXI. Die Bedeutung des Buches für die Politik	Seite 51
LXII. Die Bedeutung des Buches für die Religion	Seite 52
LXIII. Die Bedeutung des Buches für die Philosophie	Seite 53
LXIV. Die Bedeutung des Buches für die Kunst	Seite 54
LXV. Die Bedeutung des Buches für die Wissenschaft	Seite 55
LXVI. Die Bedeutung des Buches für die Praxis	Seite 56
LXVII. Die Bedeutung des Buches für die Kultur	Seite 57
LXVIII. Die Bedeutung des Buches für die Politik	Seite 58
LXIX. Die Bedeutung des Buches für die Religion	Seite 59
LXX. Die Bedeutung des Buches für die Philosophie	Seite 60
LXXI. Die Bedeutung des Buches für die Kunst	Seite 61
LXXII. Die Bedeutung des Buches für die Wissenschaft	Seite 62
LXXIII. Die Bedeutung des Buches für die Praxis	Seite 63
LXXIV. Die Bedeutung des Buches für die Kultur	Seite 64
LXXV. Die Bedeutung des Buches für die Politik	Seite 65
LXXVI. Die Bedeutung des Buches für die Religion	Seite 66
LXXVII. Die Bedeutung des Buches für die Philosophie	Seite 67
LXXVIII. Die Bedeutung des Buches für die Kunst	Seite 68
LXXIX. Die Bedeutung des Buches für die Wissenschaft	Seite 69
LXXX. Die Bedeutung des Buches für die Praxis	Seite 70
LXXXI. Die Bedeutung des Buches für die Kultur	Seite 71
LXXXII. Die Bedeutung des Buches für die Politik	Seite 72
LXXXIII. Die Bedeutung des Buches für die Religion	Seite 73
LXXXIV. Die Bedeutung des Buches für die Philosophie	Seite 74
LXXXV. Die Bedeutung des Buches für die Kunst	Seite 75
LXXXVI. Die Bedeutung des Buches für die Wissenschaft	Seite 76
LXXXVII. Die Bedeutung des Buches für die Praxis	Seite 77
LXXXVIII. Die Bedeutung des Buches für die Kultur	Seite 78
LXXXIX. Die Bedeutung des Buches für die Politik	Seite 79
LXXXX. Die Bedeutung des Buches für die Religion	Seite 80
LXXXXI. Die Bedeutung des Buches für die Philosophie	Seite 81
LXXXXII. Die Bedeutung des Buches für die Kunst	Seite 82
LXXXXIII. Die Bedeutung des Buches für die Wissenschaft	Seite 83
LXXXXIV. Die Bedeutung des Buches für die Praxis	Seite 84
LXXXXV. Die Bedeutung des Buches für die Kultur	Seite 85
LXXXXVI. Die Bedeutung des Buches für die Politik	Seite 86
LXXXXVII. Die Bedeutung des Buches für die Religion	Seite 87
LXXXXVIII. Die Bedeutung des Buches für die Philosophie	Seite 88
LXXXXIX. Die Bedeutung des Buches für die Kunst	Seite 89
LXXXXX. Die Bedeutung des Buches für die Wissenschaft	Seite 90
LXXXXXI. Die Bedeutung des Buches für die Praxis	Seite 91
LXXXXXII. Die Bedeutung des Buches für die Kultur	Seite 92
LXXXXXIII. Die Bedeutung des Buches für die Politik	Seite 93
LXXXXXIV. Die Bedeutung des Buches für die Religion	Seite 94
LXXXXXV. Die Bedeutung des Buches für die Philosophie	Seite 95
LXXXXXVI. Die Bedeutung des Buches für die Kunst	Seite 96
LXXXXXVII. Die Bedeutung des Buches für die Wissenschaft	Seite 97
LXXXXXVIII. Die Bedeutung des Buches für die Praxis	Seite 98
LXXXXXIX. Die Bedeutung des Buches für die Kultur	Seite 99
LXXXXXX. Die Bedeutung des Buches für die Politik	Seite 100

MEINEN ELTERN

INHALTSVERZEICHNIS

I. Ziel und Zweck der vorliegenden Arbeit	Seite	1
II. Die Analgetika	Seite	3
III. Die Analgesiemetrie	Seite	13
IV. Die Versuchsanordnung	Seite	16
V. Die Versuchssubstanzen	Seite	27
VI. Die Messungen und die Meßergebnisse	Seite	36
VII. Die Auswertung unter Berücksichtigung der medizinisch-statistischen Methodik	Seite	67
VIII. Die Ergebnisse und ihre Diskussion	Seite	88
IX. Zusammenfassung	Seite	91
X. Literaturverzeichnis	Seite	94

SINN UND ZWECK DER VORLIEGENDEN ARBEIT

Aufgabe der vorliegenden Arbeit war es, die analgetische Wirkung antineuralgischer Mischpräparate zu untersuchen. Die analgetischen Wirkungen der am häufigsten angewendeten reinen Teilkomponenten - wie zum Beispiel Phenacetin, Pyramidon, Acetylsalicylsäure - sind in der Literatur sehr zahlreich in ähnlichen Versuchen wie in unserem Fall beschrieben und nachgewiesen worden. (Zum Beispiel: HEINROTH, H. (1926), HESSE, E. (1930 + 1933), BRAUER, R. (1940), KOLL, W. und G. FLEISCHMANN (1941), FLINN, F.B. und B.B. BRODIE (1948), KOLL, W. (1952), KEELE, C.A. (1952), BEECHER, H.K. (1952), WILBRANDT, W. (1952), FLEISCH, A. und M. DOLIVO (1953), BORMANN, H.v. (1959), ABELIN, L. und W. BERLI (1960), FUCHS, H.R. und H. GIERTZ (1960), BLOCK, K.A. (1961), KROHS, W. und O. HENSEL (1961), MORITZ, R. (1961), PERESE, M. (1961), THER, L., LINDNER, E. und G. VOGEL (1963), BLOCK, U. (1965) und andere). Ebenso ist bekannt, daß die Wirkung nicht immer linear mit der zugeführten Substanz wächst, sondern auch sehr oft exponentiell. Daher kann man bei einem Kombinationspräparat nicht einfach die bekannten Einzelwirkungen der analgetisch wirksamen Teilkomponenten addieren. Das antineuralgische Mischpräparat

hat einen anderen Wirkungs-Anstieg als die gleichen Mengen der reinen Substanzen oder des entsprechenden Mittelwertes. Die Gesamtwirkung wird oft durch Zusätze verstärkt oder geschwächt (z.B.: durch Codein, Coffein oder Chinin). Die einzige Möglichkeit, den analgetischen Wirkungsgrad bei Mischpräparaten der Analgetika zu bestimmen, scheint der Versuch zu sein, das heißt, die experimentelle Ermittlung der Dosis-Wirkungskurve.

Die Prüfung der vorliegenden Substanzen wurde mit dem von ENGELTER, A. entwickelten "Sensotest"-Gerät durchgeführt, mit dem wir die Reizschwellenveränderung am Zahn an einer größeren Zahl von Probanden nach Prämedikation der zu untersuchenden Substanz messen konnten.

DIE ANALGETIKA

Grundsätzlich unterscheidet man zwei Arten der Schmerzausschaltung:

1. durch Ausschaltung des Bewußtseins
2. bei Erhaltung des Bewußtseins durch
 - a) zentral wirkende Analgetika
 - b) lokal wirkende Analgetika.

Die schmerzstillenden Mittel teilt man im allgemeinen nach ihren Hauptwirkungen in drei Gruppen ein: ANALGETIKA, LOKALANÄSTHETIKA und NARKOTIKA. Neben diesen Hauptwirkungen treten recht häufig Nebenwirkungen auf. (THER, L. (1964)).

Analgetika sind Substanzen, die durch vorwiegend im zentralen Nervensystem gelegene Angriffspunkte Schmerzen dämpfen oder beseitigen können. Auf Grund der Wirkungsstärke lassen sich

1. die Gruppe der stark wirksamen Analgetika
(Opiate, Morphine)
2. die Gruppe der schwach wirkenden Analgetika
(Analgetika, Antipyretika, Antirheumatika)

unterscheiden.

Die Pharmaka der Gruppe der schwach wirkenden Substanzen besitzen neben analgetischen auch antipyretische, antiphlogistische und antirheumatische Eigenschaften, sind aber frei von narkotischen, euphorisierenden und suchterzeugenden Nebenwirkungen. Die Hemmung der Schmerzempfindung ist vorwiegend im Zentralnervensystem lokalisiert. Es ist bis jetzt jedoch noch nicht geklärt, ob dieser Prozeß kortikal oder subkortikal abläuft (KUSCHINSKY, G. und H. LÜLLMANN (1964)).

Die wichtigsten in die Therapie eingeführten Substanzen gehören folgenden drei Gruppen an:

1. Pyrazolderivate
2. Sylicylsäurederivate
3. Anilinderivate (p-Aminophenolderivate).

Pyrazolderivate:

Das am meisten verwendete Pharmakon dieser Gruppe ist das AMIDOPYRIN = AMINOPHENAZON = PYRAMIDON. (Dimethyl-amino-phenyldimethylpyrazolonum). Nebenwirkungen sind sehr selten. Es kommen allergische Hautreaktionen und gelegentlich Leukopenien vor, in sehr seltenen Fällen auch Agranulazytosen. In sehr hohen Dosen ist es ein Krampfgift (KUSCHINSKY, G. und H. LÜLLMANN (1964)).

Nach HAUSCHILD, F. und V. GÖRISCH (1963) und HAUSCHILD, F. (1956) beträgt die:

ED (= Einzeldosis)0,3 bis 0,5 g

TMD (= Tagesmaximaldosis) 1,5 g

Bei Erwachsenen sind Todesfälle bei einer Dosis von 5 - 8 g bekannt geworden, bei einem 7 Monate alten Kind waren 0,8 g tödlich.

Ein weiterer Vertreter dieser Gruppe ist das PHENYL-BUTAZON = BUTAZOLIDIN (3,5-Dioxy-1,2-diphenyl-4-n-butylpyrazolidin). Bei einem Drittel aller Patienten treten Nebenwirkungen auf, bei einem Zehntel aller Fälle muß die Behandlung wegen Unverträglichkeit abgebrochen werden. Es treten Schädigungen des Blutbildes (Leukopenien, Agranulazytosen), Störungen des Intestinaltraktes (Oberbauchbeschwerden, Schleimhautschäden mit Blutungen, Reaktivierung alter Ulcera) und der Nierenfunktion (Wasser- und Salzretention) auf. Patienten, die mit Phenylbutazon behandelt werden, müssen unter ärztlicher Kontrolle stehen. Bei längerer Behandlungsdauer darf die Tagesmenge 0,4 g nicht überschreiten. (KUSCHINSKY, G. und H. LÜLLMANN (1964), LÜLLMANN, H. (1962)).

Während Amidopyrin für alle drei Indikationen gleich gut angewendet werden kann, soll Phenylbutazon lediglich als Antirheumatikum und Gichtmittel benutzt werden.

Salicylsäurederivate:

Da die Salicylsäure = ACIDUM SALICYLICUM (o-Oxybenzoesäure) selbst die Magenschleimhaut reizt, wird der ACETYLSALICYLSÄURE = ACIDUM ACETYLOSALICYLICUM = ASPIRIN = ACETYLIN der Vorzug gegeben. Als Antirheumatikum angewendet, sind die Tagesdosen sehr hoch (6 - 10 g). Es treten daher recht häufig Nebenwirkungen zentralnervöser Genese auf (Ohrensausen mit Schwindel, Schwerhörigkeit, Kopfschmerzen, Benommenheit). Wird die Dosis reduziert, so verschwinden diese Symptome. Salicylate wirken antagonistisch gegenüber Vitamin K, daher sinkt während der Salicylattherapie der Prothrombinspiegel des Blutes ab. Bei Vergiftungserscheinungen steht die Störung des Säure-Basen-Gleichgewichtes des Blutes im Vordergrund.

(KUSCHINSKY, G. und H. LÜLLMANN (1964), ABELIN, L. und W. BERLI (1960)).

Bei der Verwendung als Analgetika und Antipyretika beträgt nach HAUSCHILD, F. und V. GÖRISCH (1963), HAUSCHILD, F. (1956) die:

ED (= Einzeldosis) 0,5 bis 1,0 g
TMD (= Tagesmaximaldosis) 6,0 g
DL₅₀ (= Dosis letalis) geschätzt, liegt bei ca
20 bis 30 g, individuell schwankend.

Die Ausscheidung findet schnell durch die Nieren als Salicylsäure gepaart mit Glykokoll oder Glucuronsäure statt.

Die übrigen Derivate dieser Gruppe, wie GENTISINSÄURE und SALICYLAMID, sind zwar weniger wirksam, dafür aber auch weniger giftig.

Anilinderivate (p-Aminophenolderivate):

Das wichtigste Pharmakon dieser Gruppe ist das PHENACETIN = ACETYLPHENETIDIN (p-Äthoxy-acetanilid). Es besitzt sehr gute analgetische und antipyretische, aber weniger stark ausgeprägte antirheumatische Wirkungen. Als Nebenwirkungen treten nach KUSCHINSKY, G. und H. LÜLLMANN (1964) auf:

Veränderungen des Blutfarbstoffes (Methämoglobin), Zyanose und Anämie, Allgemeinbeschwerden wie Kopfschmerzen, Abgeschlagenheit, Nervosität und ähnliche, sowie Nierenschäden (interstitielle Nephritis).

Nach HAUSCHILD, F. und V. GÖRISCH (1963) beträgt die:

ED (=Einzeldosis) 0,3 bis 0,8 g
Todesfälle bei Erwachsenen bei einer Dosis von
ca. 50 g; Kleinkinder und Kinder sehr empfind-
lich. Toxische Dosis bei jahrelanger Anwendung
nach KNOLLE, G. (1964): 1,0 g pro die.

Im Organismus wird PHENACETIN in PARACETAMOL, das ebenfalls als Analgetikum und Antipyretikum wirkt, umgewandelt. Ein anderes Umwandlungsprodukt ist das p-PHENETIDIN, das ein Methämoglobinbildner ist.

Fast alle der heute auf dem Markt so zahlreich erscheinenden Antineuralgika, Kopfschmerz- oder Zahnschmerzmittel weisen wenigstens einen Vertreter dieser drei Hauptgruppen auf. In der Regel sind fast alle diese Mittel antineuralgische Mischpräparate. Als Partner kommen in Frage: Hypnotika, Codein, Coffein, Spasmolytika, Sedativa und andere mehr. Die Art, Antineuralgika zu kombinieren, läßt sich nach THER, L. (1964) in insgesamt nur sechs Hauptverfahren einordnen.

1. Verschiedene Derivate einer oder mehrerer Wirkstoffgruppen, die sich qualitativ voneinander unterscheiden, werden kombiniert. Zum Beispiel aus der Pyrazolgruppe: IRGAPYRIN (Butazolidin + Pyramidon). Oder z.B.: ACETOPHEN (Anilinderivat + Salicylat) und ASPIPHENIN (Pyrazole + Salicylat).
2. Zur Verstärkung der Analgesie-Wirkung von Phenacetin- und Salicylat-haltigen Präparaten wird sehr häufig das Morphinderivat CODEIN herangezogen. Z.B.: BISOLVON-GRIBLETEN (Acetylsalicylsäure + Codein).

3. Spasmolytika des ATROPIN- oder PAPVERIN-Typs werden zugesetzt, um Krämpfe der glatten Muskulatur zu lösen. Manche Präparate, die nach diesem Verfahren kombiniert wurden, erreichen die Wirkung der stark wirksamen Analgetika. Zum Beispiel das BARALGIN.
4. Sehr beliebt ist der Zusatz von COFFEIN, das durch seine gefäßverengernde Wirkung bei Kopfschmerzen schmerz lindern wirken soll (Migränetherapie). Andererseits beseitigt es auch die manchmal als Nebenwirkung auftretende Müdigkeit. Zum Beispiel das MIGRÄNIN (Antipyrin + Coffein).
5. Am häufigsten trifft man auf die Kombination mit zentraldepressiven Stoffen aus der Gruppe der Sedativa, Schlafmittel und Neuroplegika. Zum Beispiel: ARANTIL (Pyramidon + Novanal). Besonders bei der Kombination von Pyrazolen mit Schlafmitteln ergibt sich oft ein überadditiver Analgesieeffekt.
6. Zur Verbesserung der Magenverträglichkeit werden Substanzen wie Speisesoda, Ascorbinsäure, Brausepulver und ähnliche zugesetzt.

Das Hauptziel dieser Kombinationsverfahren ist es, erwünschte Hauptwirkungen zu verstärken oder unerwünschte Nebenwirkungen aufzuheben.

BÜRGI, E. (zit. nach THER, L. (1964)) wählte für den "überadditiven Analgesieeffekt" den Ausdruck "Potenzierung", der mit dem mathematischen Begriff Potenz nichts zu tun hat. Es soll zum Ausdruck gebracht werden, daß die Wirkung der Kombination über die Addition der Wirkungen der Teilkomponenten hinausgeht, und zwar entweder stärker als die Verdoppelung der Einzelkomponenten oder aber die Wirkungsdauer erscheint verlängert.

In Tafel 1 auf Seite 12 soll die Zusammensetzung einiger handelsüblicher antineuralgischer Mischpräparate gezeigt werden (nach HAUSCHILD, F. (1956)).

Zum Wirkungsmechanismus:

Trotz vieler Untersuchungen an Mensch und Tier konnte bis heute weder der Wirkungsmechanismus noch die Lokalisation des Angriffspunktes endgültig geklärt werden. Von den Antineuralgika wird nur vermutet, daß ihr Angriffspunkt wenigstens zum Teil auch in der Peripherie liegt. Es wird angenommen, daß bestimmte Substanzen, die chemisch als Oligopeptide identifiziert wurden,

die schmerzperzipierenden Nervenendigungen erregen. Man kann sich nun vorstellen, daß bei gewissen schmerz-
hervorrufenden Prozessen Stoffe entstehen, die von Na-
tur aus Peptide sind und ähnlich wie das Kallikrein,
bzw. Bradykinin, schmerzzeugend wirken. Das Wespen-
und Hornissengift zum Beispiel besitzen Bradykinin-
ähnliche Eigenschaften (THER, L. (1964)).

Bei Patienten mit migräneartigen Kopfschmerzen hat man
in der Subkutanflüssigkeit schmerzhafter Regionen in
vermehrter Menge Neurokinin, das man neuerdings vom
Bradykinin unterscheidet, aufgefunden. Da bei Migräne
Mutterkornpräparate häufig mit gutem Erfolg angewendet
werden, wird vermutet, daß diesem Vorgang ein Antago-
nismus gegen Bradykinin, Neurokinin, bzw. 5-Hydroxy-
tryptamin zugrunde liegt. Auch der Wirkungsmechanismus
der Salicylate und von Phenylbutazon scheint sich als
Inhibitormechanismus abzuzeichnen (NORTHOVER, B.J. und
G. SUBRAMANIAN (1961)). Die Substanz P, ebenfalls ein
Oligopeptid, hebt die Morphinanalgesie bei der Maus
nach intravenöser Injektion wieder auf (ZELTER, G.
(1956)).

Zeichenerklärung zu Tafel 1 auf Seite 12:

SA	= Salicylamid
SPA	= Salicylsäurepropylamid
D	= Dionin
PG	= Phenylglykolsäurebenzylester
A	= Adalin
MH	= Methylamino-methylheptan
Chin.	= Chinin
BC	= Butylchloralhydrat
nT	= β -naphtolsulfosaures Tributylamin
Atoph.	= Atophan
Th	= Theobromin

Tafel 1 : Zusammenstellung einiger handelsüblicher Kombinationspräparate mit antipyretischer-analgetischer Wirkung (sämtliche Namen sind geschützte Warenzeichen) nach HAUSCHILD, F. (1956).

Präparate	Hauptbestandteile						
	Pyra- zole	Phene- tidin, Phena- cetin	Sali- cyl- säure +Deri- vate	Seda- tiva, Hyp- noti- ka	Coffe- in und ähnli- che	Code- in u. ähnl.	Sonstige
Azetophen		+	+				
Alcamon C			+SA		+		
Allional,) Oramon	+			+			
Arantil	++						
Aspiphenin	+		+				
Antineuralgi- ka-Tabletten)			+		+		PG, Eph.
Cafaspin			+		+		
Cibalgin	+			+			
Coffetylin			+		+		
Coffetylin K			+	+	+		
Combiphenan		+	+				Chin.
Dolosin			+SPA		+		
Dolviran		+	+	+		+	
Doralgin	+			+			
Gardan	++						
Gelonida antineur.)		+	+			+	
Helon	+	+	+SA		+		
Idracafin			+		+		
Irgapyrin	++						
Kephalosan	+				+		
Analgetikum- Kompreten)	+	+		+		+	
Antineuralg.- Kompreten)	+	+	+	+	+		
Nedolon	+	+		+D	+		Eph.
Neosal			+		+		MH
Ophinal	+	+				+	Atoph.
Optalidon	+			+	+		
Quadronal	+	++			+		
Saridon	+	+			+		
Salipyrin	+		+				
Spalt-Tablett.	++	+			+		
Schmerzbio- nellen)			+		+		PG, Eph.
Sedal	+	+		+D	+		
Tegamin	+	+		+A	+		
Thomapyrin		+	+		+		
Treupelsche, Tabletten)		+	+			+	
Titretta- analgica)	+				+Th	+	
Trigemin	+			+			
Veramon	+			+			
Veramon B	+						nT
Wofapyrin	++						

DIE ANALGESIEMETRIE

Die große Zahl der antineuralgischen Mischpräparate läßt die Frage der Objektivierung der Analgesie-Wirkung immer mehr in den Vordergrund treten. Die Methoden der Analgesiemetrie versuchen die Schmerzschwelle (Reizschwelle) vor und nach Verabreichung analgetischer Substanzen von unten her zu erfassen, d.h. es wird mit einem unterschwelligen Reiz begonnen, der schrittweise oder kontinuierlich so lange erhöht wird, bis die erste deutliche Reaktion des Versuchsobjektes eintritt. Bei allen im Tierversuch angewandten Methoden wird die Reaktionsschwelle des Schmerzes gemessen. Auch am decortierten Tier finden wir Schmerzreaktionen, ausgelöst durch verschiedene nociceptive Reflexe. Ihr Zustandekommen ist somit keine psychische Leistung. Der Grad der Abwehrreaktion ist bedingt durch die Art des Schmerzes.

1943 stellten GOETZE, F., BURRILY, A. und A.C. IVY 75 Methoden der Analgesiemetrie zusammen. Es dienten mechanische, thermische, chemische und elektrische Reize zur Auslösung des Schmerzes an verschiedenen Stellen der Körperoberfläche, an Zähnen, Cornea und Muskeln.

Im einzelnen kann hier auf die Beschreibung von Metho-

den zur Messung der Analgesie verzichtet werden, da ja die Veröffentlichungen von ENGELTER, A., HARNISCH, H. und R. MARTIN (1955), BLOCK, K.A. und P. RIETHE (1962) sowie von HILDEBRANDT, F. (1934), GROSS, F. (1947), LUCKNER, H. und R. MAGUN (1951), WEINLAND, W.L. (1951), LENDLE, L. (1952), SCHÖN, R. (1952), WIRT, W. (1952), BIANCHI, C. und FRANCESCHINI, J. (1954), BEECHER, H.K. (1957), GEFFERT, R. (1959), BAGINSKI, R. (1961) und anderen bekannt sein dürften.

Lediglich die Hot-Plate-Methode nach CHEN, J. und H. BECKMANN (zit. nach KADATZ, R. (1957)), die Schwanzklemm-Methode von HAFFNER, A. (1929), die Brennstrahl-Methode nach WOLFF, H.G., HARDY, J.D. und H. GODELL (1943), sowie die Methode nach KOLL, W. und H. REFFERT (1938) sollen stellvertretend für alle übrigen samt Modifikationen genannt werden.

Letztlich stellt auch unsere Methode nur eine Modifikation der letzteren dar, bei der die Zahnpulpa mit elektrischen Impulsen gereizt wird.

Die menschliche Pulpa und das Dentin empfinden alle nicht unterschwellige, mechanische, chemische und thermische Reize als Schmerz. BJOERN, H. (1946) bestätigt dies auch für den elektrischen Reiz. Zuerst wird nur ein unbestimmtes Prickeln, dann aber sofort

Schmerz hervorgerufen. Klopfen oder Druck treten nur dann auf, wenn der Reiz auf periodontales Gewebe trifft.

Während die Prüfung der analgetischen Wirkung stark wirksamer Analgetika kein Problem mehr darstellt, scheint sich die Wirkung schwach wirkender Analgetika meist einer sicheren Nachweisbarkeit zu entziehen. Noch 1959 verneint SCHOEN, F. diese: "Es ist nämlich ein Irrtum, zu glauben, daß man künftige Schmerzen, die zum Beispiel bei einem Eingriff auftreten könnten, durch ein Analgetikum verhindern könne. Man kann damit bestehende Schmerzen beseitigen, man kann die Schmerzdauer verkürzen, aber man kann ein Analgetikum nicht prophylaktisch einsetzen."

Inzwischen kann jedoch die Auffassung von SCHOEN, F. als widerlegt gelten, zumindest für Untersuchungen, die mit dem Sensotest-Gerät im doppelten Blindversuch durchgeführt und mit Hilfe der medizinisch-statistischen Methodik ausgewertet wurden.

DIE VERSUCHSANORDNUNG

a) Die Apparatur:

Mit dem von ENGELTER, A. (1955) entwickelten "Sensotest-Gerät", das an unserer Klinik schon BLOCK, K.A. (1961), MAINKA, H. (1965), und BLOCK, U. (1965) für ihre Untersuchungen benutzten, registrierten wir die Reizschwellenveränderung am menschlichen Zahn nach oraler Prämedikation der Substanzen N 52 - ACB = BISOLVON-Gribletten, N 58 - Ap 678 = TRIGATAN und eines Placebo, sämtlich von der Firma THOMAE, Biberach, zur Verfügung gestellt. (vgl. S. 27)

Als Reizschwelle wird die für das Zustandekommen einer Erregung gerade notwendige Energie bezeichnet, deren weitere Intensitätssteigerung eine eben schmerzhafte Empfindung, die Reizschwelle, wahrnehmen läßt.

Der anzuwendende Reiz muß folgende Bedingungen erfüllen: Er muß 1. genau dosierbar,

2. leicht meßbar,

3. beliebig oft und ohne Gewebeschädigung anwendbar und

4. reproduzierbar sein.

Diese Bedingungen erfüllt das von MARTIN, R. und A. ENGELTER (1955) entwickelte "Sensotest-Gerät". Ledig-

lich bei der unter Punkt 3 aufgestellten Forderung möchten wir unsere Skepsis äußern. Es ist zwar bei diesem Gerät noch keine Gewebeschädigung nachgewiesen oder beschrieben worden, aber es fehlt auch der Nachweis der absoluten Unschädlichkeit.

Zwischen einem Zahn, einer Versuchsperson und einer indifferenten Elektrode (Armmanschette) wird eine gedämpft ausklingende Wechselspannung (Impuls) mit einer Frequenz von 1000 Hz und exponentiellem Spannungsabfall gelegt. Die Spannung wird schrittweise so lange erhöht, bis die Versuchsperson die erste deutliche Wahrnehmung angibt.

Folgende störende Effekte werden durch die Anwendung gedämpfter Wechselspannungsimpulse vermieden:

1. Die Polarisierung mit An- bzw. Kat-Elektrotonus und damit eine Erhöhung oder Erniedrigung der Reizschwelle.
2. Das Pflüger'sche Gesetz der Polarerregung und damit die Doppelreizung beim Ein- und Ausschalten.
3. Die Verzerrung der Reizstromkurvenform durch kapazitive Zahnwiderstände bei Gleichstromimpulsreizung mit hohem Innenwiderstand und damit eine Änderung der Anstiegszeit und Reizdauer.

Ein Einfluß des Zahnwiderstandes wird durch einen sehr kleinen konstanten Innenwiderstand (ca. 150 Ohm) des Gerätes vermieden.

Sehr wesentlich und äußerst vorteilhaft ist zudem die Möglichkeit der ständigen einwandfreien Messung des Widerstandes der Versuchsperson und Zahn, was zur Einhaltung konstanter Bedingungen (Elektrodensitz, Feuchtigkeit) erforderlich ist.

Der zur Widerstandsmessung fließende Strom führt nach unseren Ergebnissen in einigen wenigen Fällen zu einer Wahrnehmung. In diesem Punkt können wir die Angaben von ENGELTER, A. (Anleitung zum Sensotest) nicht bestätigen. Außerdem erscheint uns die Frequenz des Stromes bei der Widerstandsmessung, die 50 Hz beträgt, als ungünstig, da die Versuchsperson in vielen Fällen relativ lange (bis zu einer Minute) dieser Belastung bei einer einzigen Messung ausgesetzt ist.

Auch Untersuchungen über die absolut einwandfreie Widerstandsmessung am menschlichen Zahn führten in unserer Klinik zu dem Ergebnis, daß auch bei absoluter Trockenlegung und konstantem Elektrodensitz (aufgeklebte Gummimanschette) nicht zu jedem Zeitpunkt der Widerstand gleich groß ist, sondern daß er individuelle Schwankungen aufweist, auch bei hochfrequenten Widerstandsmeßströmen.

Es gibt bis jetzt noch keine befriedigende Erklärung dieses Phänomens. Wir machten bei unseren Untersuchungen die Beobachtung, daß bei einigen Probanden immer der gleiche Widerstand gemessen wurde, während bei anderen der Widerstand von Messung zu Messung geringe Schwankungen bis zu 20 % aufwies.

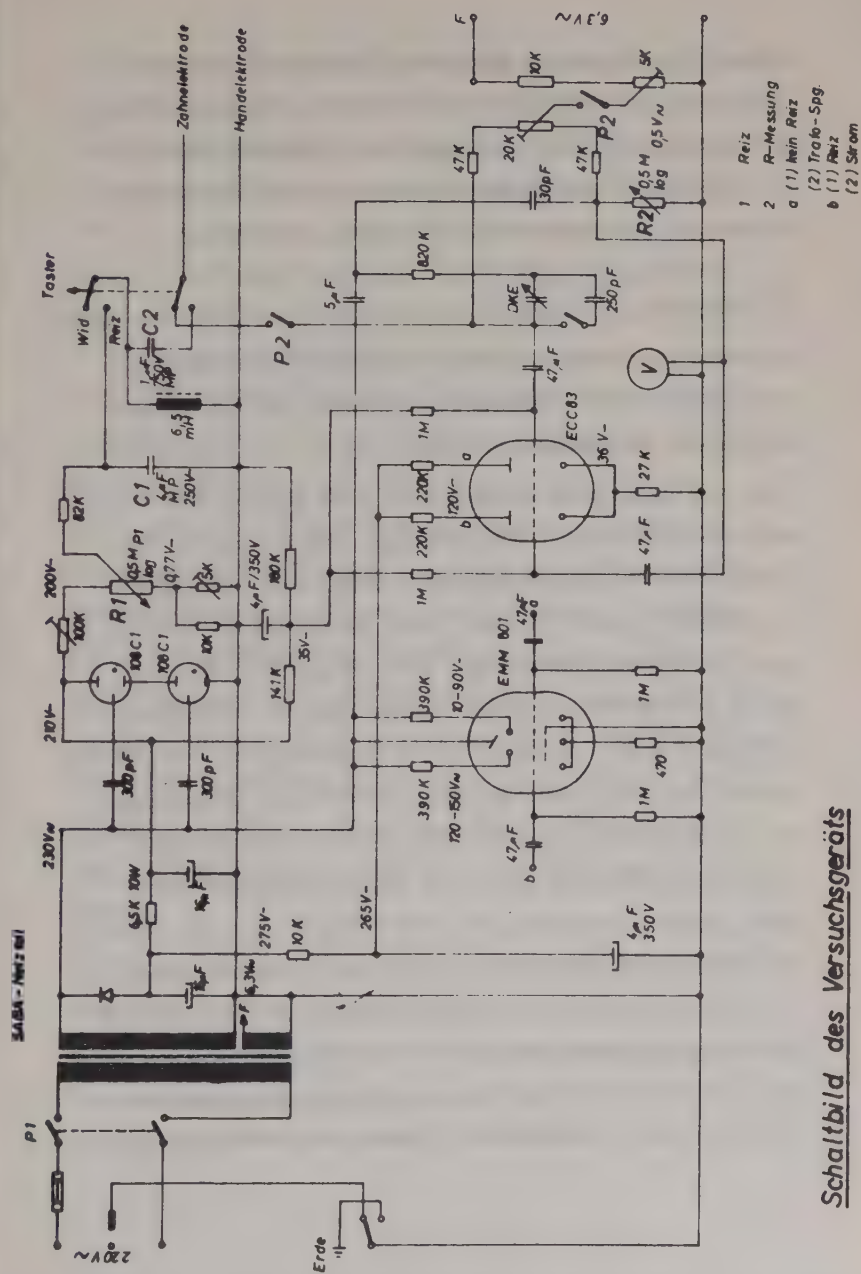
Nur vitale Zähne mit einer Metallfüllung oder einem Metallband sind zur Messung geeignet. Das Metall der Füllung darf das Zahnfleisch oder einen anderen Zahn oder eine andere Füllung nicht berühren, um Fehlableitungen zu vermeiden. Solche Füllungen können als individuelle Direktelektroden angesehen werden. Die Angabe von BLOCK, K.A. (1961), die Messung sei im Oberkiefer günstiger als im Unterkiefer können wir nicht bestätigen. Wir konnten keinerlei Unterschiede feststellen. Bei einer zentralen Analgesie können auch keine Unterschiede bei der Reizschwellenerhöhung zwischen Ober- und Unterkiefer vorhanden sein. Anders verhält es sich natürlich bei der lokalen Analgesie (Lokalanästhetika), wie es MAINKA, H. (1965) nachgewiesen hat. Hierbei spielen die unterschiedlichen anatomischen Verhältnisse zwischen Ober- und Unterkiefer eine Rolle.

Als indifferente Elektrode dient eine aus einer 40 cm^2 großen vernickelten Metallplatte bestehende Armmann-

schette mit einem darunter liegenden mit physiologischer Kochsalzlösung getränktem Mulltupfer. Durch die große Oberfläche ist der Übergangswiderstand sehr gering. Vor jeder Messung ist eine relative Trockenlegung unbedingt erforderlich.

Wie das Schaltbild des Versuchsgerätes zeigt, wird der Kondensator (C_1) an einem Potentiometer (R_1) auf eine regel- und meßbare Spannung aufgeladen und durch Tastendruck über eine Spule (Dr) entladen. Die dabei an (Dr) auftretende gedämpfte Wechselspannung wird über (C_2) gleichspannungsfrei dem Zahn zugeführt. Ihre Anfangsamplitude (Reizamplitude) ist gleich der eingestellten Aufladespannung an (C_1). An einer an (R_2) regelbaren nicht reizenden Wechselspannung liegt das als Voltmeter geschaltete Meßgerät. Es wird von einem durch seinen Innenwiderstand gegebenen Strom durchflossen.

Die Skala für die Reizspannung ist doppelt ausgeführt. Die innere Skala ist in Volt geeicht, die äußere in Dezibel (d.B.). Das letztere Spannungsmaß gibt das Verhältnis von Spannungen an: So entspricht zum Beispiel eine Verdoppelung der Spannung - unabhängig von deren Absolutwert - einem Zuwachs um 6,02 d.B., eine Verdreifachung entspricht 8,5 d.B. usw.. Diese Verhältnisangabe der jeweiligen Reizspannung zur Ausgangs-



spannung hat sich als besonders zweckmäßig zur graphischen Darstellung erweisen. Entweder trägt man die Reizspannung in Volt in Abhängigkeit von der Zeit logarithmisch auf, oder man verwendet zur Vereinfachung direkt die d.B.-Werte und trägt diese linear auf.

b) Methodik:

Wir führten die Untersuchung im doppelten Blindversuch durch, wie ihn zuletzt KUSCHINSKY, G. (1963) als unbedingte Forderung aufstellte:

"Aus den bisherigen Erörterungen geht hervor, daß bei der Beurteilung von Arzneimitteln, sogar unter Zuhilfenahme von Scheinmedikamenten, noch eine sehr große Unsicherheit übrig bleibt. Diese Unsicherheit ist bedingt durch den suggestiven Einfluß des Arztes oder des Hilfspersonals. Um bei vergleichenden Arzneiuntersuchungen einen solchen Einfluß auszuschalten, ist es notwendig, daß der untersuchende Arzt und das Hilfspersonal nicht darüber unterrichtet sind, ob der Patient ein Scheinmedikament oder die zu untersuchende Substanz erhält. Dies gilt besonders für Fälle, bei denen man auf subjektive Angaben des Kranken angewiesen ist. Es wurde schon oben berichtet, daß der prüfende Arzt die Verteilung der Medikamente nicht kennen darf. Ihm werden also von einer Vertrauensperson ohne nähere Hinweise über die Wirksamkeit in gleicher Aufmachung Pla-

cebo und das Medikament übergeben. Dies scheint die einzige Methode zu sein, um die wirklichen pharmakologischen Wirkungen von Substanzen im klinischen Versuch festzustellen. Wenn diese Regel nicht befolgt wird, kann auch bei großen Reihenversuchen nicht verhindert werden, daß falsche Schlüsse gezogen werden. Die Notwendigkeit des doppelten Blindversuches wird nicht durch die Feststellung widerlegt, daß sich auch im einfachen Blindversuch bisweilen die Unwirksamkeit angeblich hochwirksamer Mittel nachweisen läßt. Der Nachweis der Unwirksamkeit eines Mittels im einfachen Blindversuch kann ebenso wie der Nachweis der Wirksamkeit durch ärztliche Suggestion vorgetäuscht werden. Selbstverständlich müssen auch die Ergebnisse des doppelten Blindversuches kritisch angelegt und ausgewertet werden; denn es hat sich gezeigt, daß die durch dieses Verfahren erzeugte allgemeine Stimmungsänderung bereits den Zustand der Patienten beeinflusst. Falsch angelegte Versuche ergeben auch mit doppeltem Blindversuch kein brauchbares Ergebnis.

Die Behauptung, daß ein gefundener Unterschied zum Beispiel zwischen einem Medikament und Placebo "statistisch signifikant" ist, wirkt heutzutage häufig wie eine magische Beschwörungsformel, die weiteres Nachdenken verhindert. Dabei läßt sich oft feststel-

len, daß die Grundlagen für die statistische Berechnung sehr unsicher sind. Die technische Durchführung der statistischen Berechnung ist dann richtig, aber das Ergebnis ist trotzdem nicht zu verwerten. Wenn tatsächlich die Zuteilung der Patienten zur behandelten und nichtbehandelten Gruppe unvoreingenommen erfolgt ist, bedeutet ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen, daß die Behandlung wirksam war und das Ergebnis nicht durch Zufall vorgetäuscht wird. Der Gebrauch des Wortes "signifikant" ohne statistische Prüfung ist irreführend. Im Zusammenhang mit "signifikant" sollte immer der statistische Maßstab angegeben werden und dieser nachprüfbar sein."

Für dringend erforderlich halten wir die Durchführung der Messungen durch zwei Personen (eine Person am Gerät; eine Person setzt die Elektrode am Zahn auf), da das Gerät möglichst hinter dem Probanden stehen soll, und dieser den genauen Zeitpunkt des ausgelösten Impulses weder optisch noch akustisch noch auf sonst irgend eine Weise erkennen darf. Ebenso müssen die Manipulationen am Gerät der Versuchsperson verborgen bleiben. Wir machten bei unserer Versuchsreihe die Erfahrung, daß durch Vorversuche geübte Probanden wesentlich genauere Angaben machten als ungeübte. Ihre Messungen wiesen kaum größere Schwankungen nach oben

oder unten auf. (Als Beispiel einer relativ großen Streuung bei Ungeübten sollen hier die Placebo-Kurven der Probanden Nr. 7 und Nr. 9 auf Seite 50 und 54 genannt werden.)

Von einer neutralen Person wurden die Substanzen wie folgt chiffriert und an uns ausgehändigt:

A = N 52 - ACB (BISOLVON-Gribletten)

B = N 58 - Ap 678 (TRIGATAN)

C = Placebo

Der Untersuchende kannte also nicht einmal die Versuchsbezeichnungen der Herstellerfirma. Erst nachdem die Versuche abgeschlossen waren, wurde dem Verfasser die Auflösung bekannt gegeben.

Die Substanzen wurden willkürlich, ohne eine feste Reihenfolge einzuhalten, verabreicht. Bei den Probanden handelte es sich fast ausschließlich um Studenten der Medizin und Zahnmedizin. Es wurden jeweils zwei Dragées verabreicht.

Abschließend soll noch einmal klar herausgestellt werden, daß wir, wie zuvor beschrieben, nur die analgetische Wirkung eines Medikamentes erfassen können. Die Ergebnisse geben nur Auskunft über den Grad der Analgesie, sagen jedoch nichts aus über die Schmerzbeseti-

gung, die durch andere Mechanismen bewirkt werden kann. Als Beispiel sei hier das COFFEIN genannt, das durch seine gefäßregulierende Wirkung Schmerzen beseitigen kann. Diese oder ähnliche Wirkungen einer Substanz können in unserem Versuch nicht registriert werden. Es liegt durchaus im Bereich des Möglichen, daß Medikamente, die sich in der klinischen Praxis bewährt haben, hier sehr schlecht abschneiden. Es ist daher nicht gerechtfertigt, allein den analgetischen Wirkungsgrad als Maßstab für ein Präparat heranzuziehen.

DIE VERSUCHSSUBSTANZEN

Bei den Versuchssubstanzen handelt es sich um die handelsüblichen antineuralgischen Kombinationspräparate TRIGATAN und BISOLVON-GRIBLETTEN der Firma THOMAE, Biberach, sowie um einen PLACEBO.

N 52 - ACB = BISOLVON-GRIBLETTEN

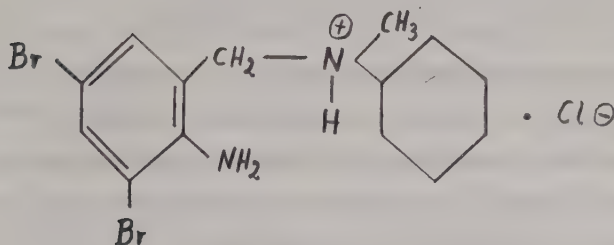
Zusammensetzung:

Ein Dragée BISOLVON-GRIBLETTEN enthält:

N-Cyclohexyl-N-methyl-(2-amino-3,5-dibrom-benzyl)-ammonium-chlorid (BISOLVON)	4 mg
CODEINPHOSPHAT	15 mg
ACETYLSALICYLSÄURE	300 mg

Chemie:

BISOLVON ist ein substituiertes Benzylamin. Es hat folgende Strukturformel:

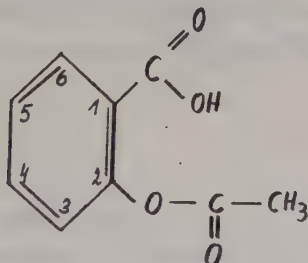


Pharmakologie:

BISOLVON hat nach ENGELHORN, R. und S. PÜSCHMANN (1963) eine stark auswurfördernde Wirkung, die an narkotisierten Kaninchen nach der Methode von PERRY, W.F. und E.M. BOYD gefunden wurde. Die erzielte maximale Sekretionssteigerung ebenso wie die durchschnittliche Steigerung der Sekretion innerhalb der ersten fünf Versuchsstunden liegen deutlich über derjenigen der Vergleichssubstanz EMETIN. Viskosimetrische Untersuchungen an dem mit gleicher Versuchsanordnung gewonnenen Bronchialsekret zeigen nach BISOLVON-Anwendung eine deutliche Abnahme der Viskosität. Der Substanz kommt auch eine hustenstillende Wirkung zu. Sie wurde in Versuchen an verschiedenen Tierarten (narkotisierte Katzen (Methode DOMENJOZ, R. zit. nach ENGELHORN, R. und S. PÜSCHMANN (1963)), wachen Meerschweinchen und Ratten) nachgewiesen. Die Atmung wird in niedriger Dosierung (1 - 5 mg/kg i.v.) nicht beeinflusst, höhere Dosen (20 mg/kg i.v.) wirken regelmäßig atmungsanregend, während bereits nach 10 mg/kg i.v. EMETIN irreparabler Atemstillstand eintritt.

Hohe Dosen von BISOLVON (10 mg/kg i.v. bei narkotisierten Katzen) lösen nur unbedeutende Kreislaufreaktionen aus, demgegenüber verursachen schon geringe Dosen von EMETIN (2,5 mg/kg i.v.) brüske Blutdrucksenkungen mit schweren EKG-Veränderungen.

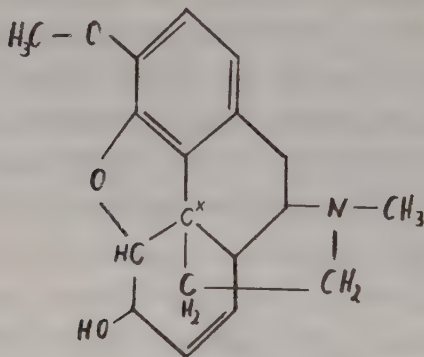
Da die ACETYLSALICYLSÄURE schon seit Jahren bekannt ist, verzichten wir hier auf eine nähere Beschreibung der pharmakologischen Eigenschaften. Sie sind zum Teil unter dem Kapitel über N 58 - Ap 678 = TRIGATAN zu finden, da sie als Vergleichssubstanz bei der pharmakologischen Untersuchung des VALMORIN benutzt wurde, ebenso unter dem Kapitel über die Analgetika auf Seite 6. Außerdem soll auf die Publikation von ABELIN, L. und W. BERLI (1960) hingewiesen werden. Die Strukturformel lautet:



Gleichermaßen bekannt ist CODEIN (Methylmorphin). Wie wir schon auf Seite 8 unter Punkt 2 beschrieben haben, verstärkt CODEIN die analgetische Wirkung von Salicylhaltigen Präparaten. Nach KUSCHINSKY, G. und H LÜLLMANN (1964) steht in therapeutischen Dosen (0,03 bis 0,05 g beim Erwachsenen) die hemmende Wirkung des CODEINS auf das Hustenzentrum im Vordergrund. Durch Demethylierung entstehen im Organismus geringe Mengen

MORPHIN, die den analgetischen Effekt verursachen.

Nähere Angaben über das CODEIN machte EDDY, E. (1932) in seiner Veröffentlichung. Die Strukturformel lautet:



Toxizität:

BISOLVON-GRIBLETEN sind praktisch atoxisch. Eine DL_{50} (Maus) nach oraler Gabe ist für BISOLVON nicht bestimmbar, da Dosen bis zu 3 g sehr gut vertragen wurden. Die chronische Toxizität (Ratten, 200 mg/kg/ 6 Monate) ergab keine Veränderung an den parenchymatösen Organen. Die DL_{50} (Maus) für BISOLVON-GRIBLETEN beträgt nach peroraler Verabreichung 1330 mg/kg.

Dosierung:

Dreimal täglich 2 Tabletten zu Beginn der Behandlung, später kann die Dosis auf dreimal 1 Tablette reduziert werden.

Die pharmakologischen Untersuchungen über das BISOL-
VON wurden von ENGELTER, R. und S. PÜSCHMANN (1963)
veröffentlicht. Dieser Publikation entnahmen wir die
zuvor beschriebenen Angaben.

N 58 - Ap 678 = TRIGATAN

Die analgetische Wirkung dieses antineuralgischen
Kombinationspräparates wird durch das VALMORIN ver-
ursacht. Diese Substanz wurde von KADATZ, R. (1957)
auf ihre pharmakologischen Eigenschaften untersucht.
Dieser Veröffentlichung sind die nun folgenden Anga-
ben entnommen.

Zusammensetzung:

Ein Dragée TRIGATAN enthält:

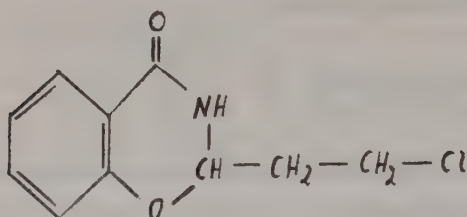
VALMORIN = 2-(-Chloraethyl)-2,3-dihydro- 4-oxo-(benzo-1,3-oxazin)	300 mg
CHININHYDROCHLORID	25 mg
COFFEIN	25 mg
ASCORBINSÄURE	50 mg

Chemie:

Aus der Reihe der Benzmethoxazone wurde das 2-(Chlor-
aethyl)-2,3-dihydro-4-oxo-(benzo-1,3-oxazin) entwickelt

und unter der wortgeschützten Bezeichnung VALMORIN
in die Therapie eingeführt.

Die Strukturformel lautet:



Pharmakologie:

VALMORIN übertrifft in seiner entzündungshemmenden, fiebersenkenden und schmerzbefreienden Wirkung die seit Jahrzehnten bewährte ACETYLSALICYLSÄURE, das PHENACETIN und SALICYLAMID, wie in klassischen pharmakologischen Modellversuchen nachgewiesen wurde. (KADATZ, R. (1957)).

1. Entzündungshemmung:

Schwellungsreduktion des Rattenpfotenödems nach 200
mg/kg i.p. angegeben in % :

Substanz	Formalin- Ödem	Eiweiß- Ödem	Dextran- Ödem
VALMORIN	62,17 %	53,73 %	60,59 %
ACETYLSALICYLSÄURE	55,17 %	43,44 %	36,89 %
SALICYLAMID	31,12 %	40,40 %	39,44 %

Weitere Untersuchungen über VALMORIN am Kaolin- und Serotoninödem, mit der POUCH-Methode sowie die sicher hemmende Wirkung auf das UV-Erythem lassen eine vielfältige antiinflammatorische Wirksamkeit erkennen.

2. Temperatursenkung:

Um eine Temperatursenkung von $2,5^{\circ}\text{C}$ zu erreichen, werden folgende Substanzdosen benötigt:

Substanz	$\text{DE}_{2,5^{\circ}\text{C}}$
VALMORIN	46 mg/kg
PHEANACETIN	70 mg/kg
SALICYLAMID	135 mg/kg
ACETYLSALICYLSÄURE	165 mg/kg

Günstige Blutspiegelverhältnisse verlängern die Dauer der Fiebersenkung durch VALMORIN gegenüber den Vergleichssubstanzen erheblich.

3. Schmerzfreiheit:

Ermittelt mit der Hot-plate-Mathode nach CHEN, J. und H. BECKMANN (zit. nach KADATZ, R. (1957)). Folgende Dosen sind zur Schmerzaufhebung erforderlich:

Substanz	Dosis
VALMORIN	152 mg/kg
PHENACETIN	180 mg/kg
SALICYLAMID	210 mg/kg
ACETYLSALICYLSÄURE	300 mg/kg

Resorptions- und Ausscheidungswerte im Rahmen von Stoffwechseluntersuchungen zeigten eine eindeutige Überlegenheit gegenüber der ACETYLSALICYLSÄURE und dem SALICYLAMID. (BEISENHERZ, G. und Mitarbeiter, zit. nach KADATZ, R. (1957)).

Auch die Toxizitätswerte des VALMORIN sind günstiger als bei den Vergleichssubstanzen.

Beim CHININHYDROCHLORID ist bei höheren Dosen ausschließlich die hemmende Wirkung auf die glatte Muskulatur, die Herzmuskulatur und die Skelettmuskulatur zu beobachten. (KUSCHINSKY, G. und H. LÜLLMANN (1964)).

Früher glaubte man, daß CHININ als Adjuvans bei der Behandlung von katarrhalischen Entzündungen und grip-palen Infekten den geschwächten Organismus in der Infektabwehr unterstützt. (FÜHR, J. und G. STÄRK (1956)). Dies wurde jedoch bis jetzt noch nicht bewiesen.

Vitamin C (ASCORBINSÄURE) bildet ein Redoxsystem, das in den intermediären Stoffwechsel eingreift. Eine Steigerung der Infektabwehr durch hohe Dosen von ASCORBINSÄURE sowie die Verhütung von Erkältungen sind nicht nachzuweisen. (KUSCHINSKY, G. und H. LÜLLMANN (1964)).

COFFEIN wirkt als Psychoanaleptikum. In hohen Dosen (0,05 bis 0,2 g per os) beseitigt es die manchmal als Nebenwirkung auftretende Müdigkeit und erregt das Gefäß- und Atemzentrum. Die peripheren Gefäße von Haut, Niere und Herz werden erweitert. Die Gehirngefäße werden verengt, dadurch sollen Kopfschmerzen beseitigt werden können (Migränetherapie). (KUSCHINSKY, G. und H. LÜLLMANN (1964)). Vergleiche auch Seite 9 Punkt 4.

WEIGMANN, R. (1953) berichtet ausführlich über die Bedeutung des COFFEINS in analgetischen Kombinationspräparaten.

Dosierung:

2-3 mal 1-2 Tabletten pro die. Kinder bis zu 6 Jahren
3 mal 1/2 Tablette, Schulkinder 2-3 mal 1 Tablette
pro die.

Erläuterungen zu den Versuchsprotokollen und den graphischen Darstellungen:

Auf den Seiten 37 bis 62 folgen die Versuchsprotokolle der von uns untersuchten Probanden mit den jeweiligen Zeit-Wirkungs-Kurven der einzelnen Substanzen. Auf der Abszisse wurde linear die Zeit in Minuten und auf der Ordinate linear die Reizschwellenveränderung (Differenz zwischen Ausgangswert und Wert beim jeweiligen Meß-Zeitpunkt) in d.B. aufgetragen.

Auf den Seiten 63 bis 65 werden die arithmetischen Mittelwerte für die einzelnen Medikamente und Placebo berechnet und auf Seite 66 in einem Übersichtsdiagramm graphisch dargestellt (wie zuvor beschrieben).

Auf den Seiten 71 bis 73 werden die Zeit-Wirkungs-Kurven der einzelnen Substanzen mit biologischer Streuung dargestellt.

Die Abhängigkeit der Reizschwelle vom Zahnwiderstand wird auf Seite 83 graphisch dargestellt. Auf der Abszisse wird der Widerstand in K-Ohm logarithmisch aufgetragen, auf der Ordinate die Reizschwelle in d.B. linear. In dieses Schaubild wurde auch die Regressionsgerade eingezeichnet.

PROBAND - NR.: 1

Name: BAUER Vorname: Jochen

Alter: 24 Jahre

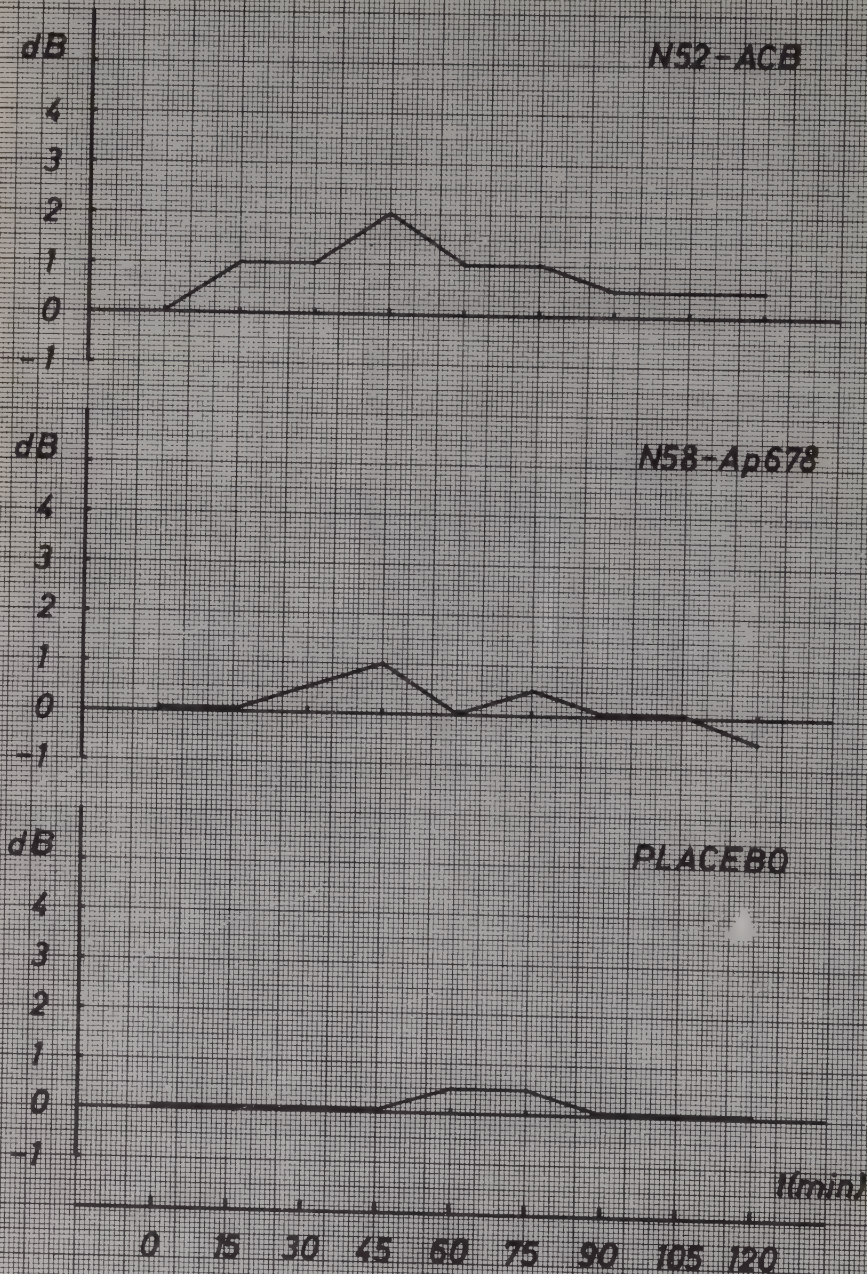
Gewicht: 60 kg

Zahn: 61 occlusal, Amalgam

Bemerkungen:

Substanz: N52-ACB			Substanz: N58-Ap678			Substanz: PLACEBO		
Datum: <u>22.1.1964</u> ...			Datum: <u>22.2.1964</u> ...			Datum: <u>28.1.1964</u> ...		
Zeit	kOhm	dB	Zeit	kOhm	dB	Zeit	kOhm	dB
<u>13¹⁰</u>	<u>29</u>	<u>4</u>	<u>13⁰⁰</u>	<u>29</u>	<u>5</u>	<u>13⁰⁰</u>	<u>30</u>	<u>4,5</u>
		<u>5</u>			<u>5</u>			<u>4,5</u>
		<u>5</u>			<u>5,5</u>			<u>4,5</u>
		<u>6</u>			<u>6</u>			<u>4,5</u>
		<u>5</u>			<u>5</u>			<u>5</u>
		<u>5</u>			<u>5,5</u>			<u>5</u>
		<u>4,5</u>			<u>5</u>			<u>4,5</u>
		<u>4,5</u>			<u>5</u>			<u>4,5</u>
<u>15¹⁰</u>		<u>4,5</u>	<u>15⁰⁰</u>		<u>4,5</u>	<u>15⁰⁰</u>		<u>4,5</u>

1. BAUER, Jochen



PROBAND - NR.: 2

Name: CRAMER Vorname: Gunter

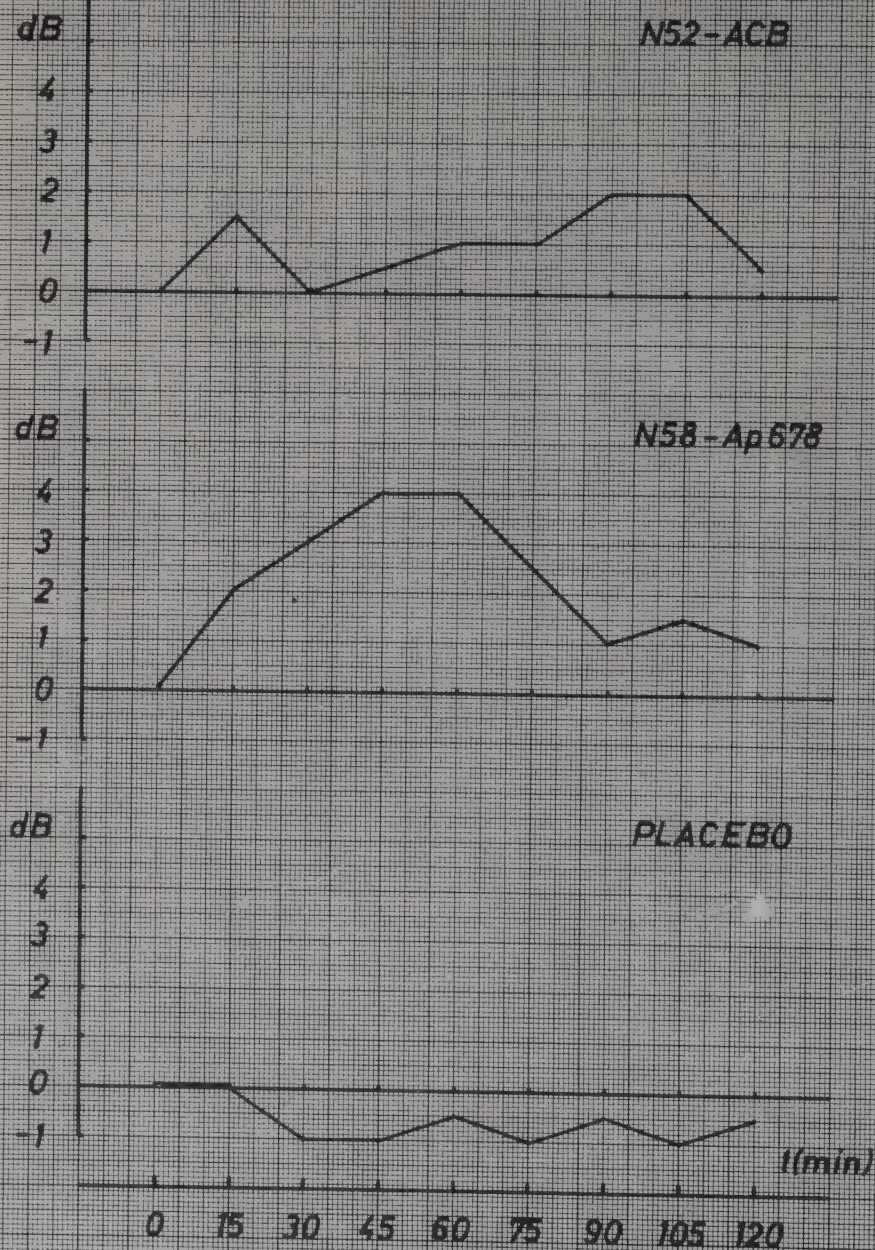
Alter: 24 ... Jahre

Gewicht: 82 ... kg

Zahn: 6 occlusal, Amalgam

Bemerkungen:

Substanz: <u>N52-ACB</u>			Substanz: <u>N58-Ap678</u>			Substanz: <u>PLACEBO</u>		
Datum: <u>28.1.1964</u> ...			Datum: <u>27.2.1964</u> ...			Datum: <u>4.2.1964</u>		
Zeit	kOhm	dB	Zeit	kOhm	dB	Zeit	kOhm	dB
<u>12²⁰</u>	<u>2000</u>	<u>38</u>	<u>13⁰⁰</u>	<u>2000</u>	<u>39</u>	<u>12³⁰</u>	<u>2000</u>	<u>39,5</u>
		<u>39,5</u>			<u>41</u>			<u>39,5</u>
		<u>38</u>			<u>42</u>			<u>38,5</u>
		<u>38,5</u>			<u>43</u>			<u>38,5</u>
		<u>39</u>			<u>43</u>			<u>39</u>
		<u>39</u>			<u>41,5</u>			<u>38,5</u>
		<u>40</u>			<u>40</u>			<u>39</u>
		<u>40</u>			<u>40,5</u>			<u>38,5</u>
<u>14²⁰</u>		<u>38,5</u>	<u>15⁰⁰</u>		<u>40</u>	<u>14³⁰</u>		<u>39</u>

2. CRAMER, Gunfer

PROBAND - NR. : 3

Name: ENDRIS Vorname: Rolf

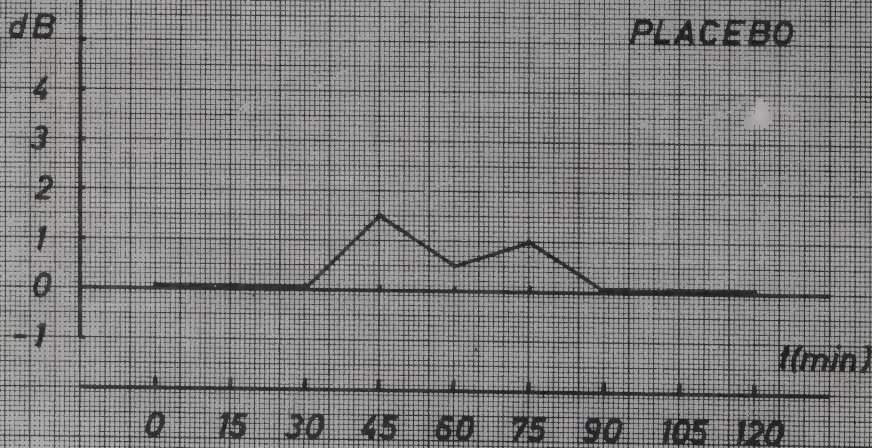
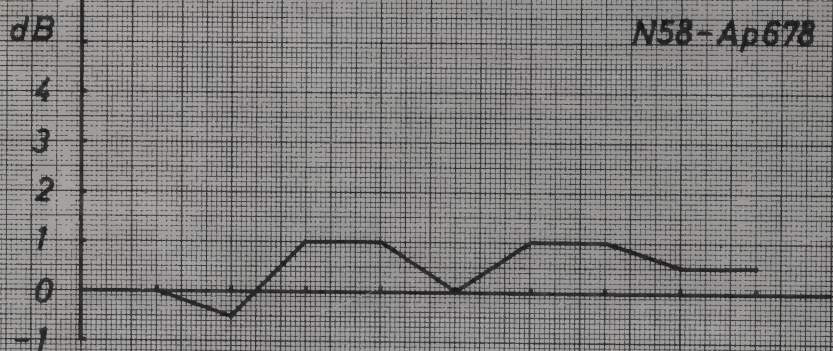
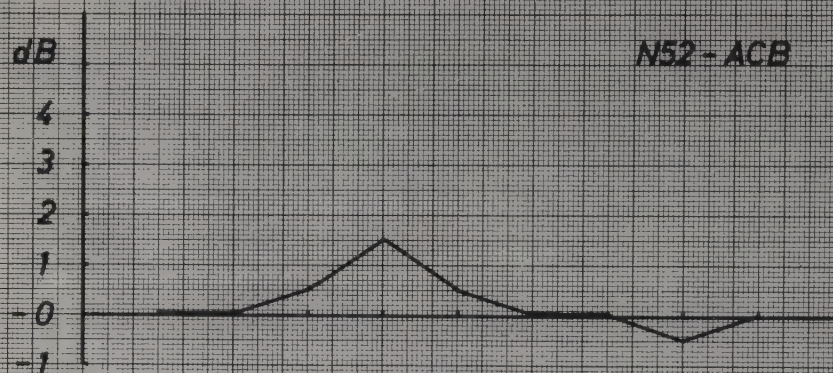
Alter: 24 Jahre

Gewicht: 70 kg

Zahn: 7 occlusal, Amalgam

Bemerkungen:

Substanz: <u>N52-AC3</u> Datum: <u>5.2.1964</u> ...			Substanz: <u>N58-Ap678</u> Datum: <u>5.3.1964</u> ...			Substanz: <u>PLACEBO</u> Datum: <u>4.3.1964</u> ...		
Zeit	kOhm	dB	Zeit	kOhm	dB	Zeit	kOhm	dB
<u>12⁵⁰</u>	85	19,5	<u>11³⁰</u>	90	19,5	<u>12⁴⁵</u>	85	20
		19,5			19			20
		20			20,5			20
		21			20,5			21,5
		20			19,5			20,5
		19,5			20,5			21
		19,5			20,5			20
↓		19	↓		20	↓		20
<u>14⁵⁰</u>		19,5	<u>13³⁰</u>		20	<u>14⁴⁵</u>		20

3. ENDRIS, Rolf

PROBAND - NR.: 4

Name: GOČHEV Vorname: Janko

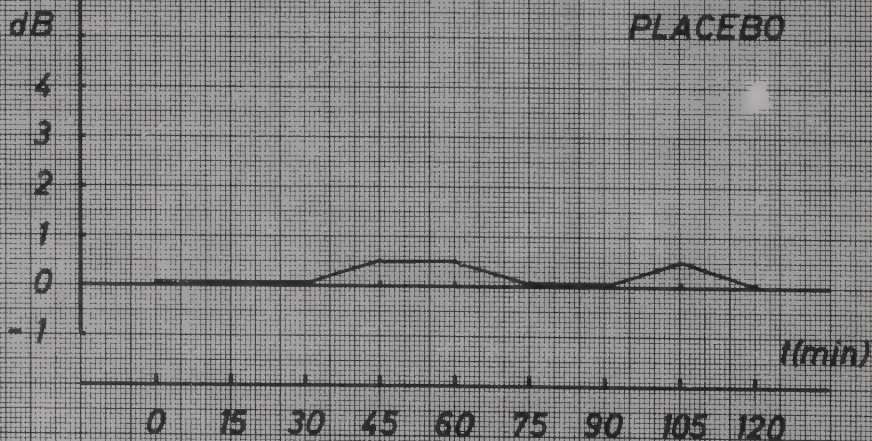
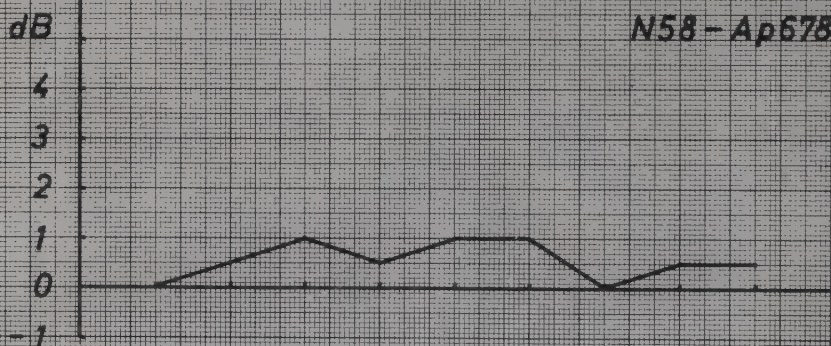
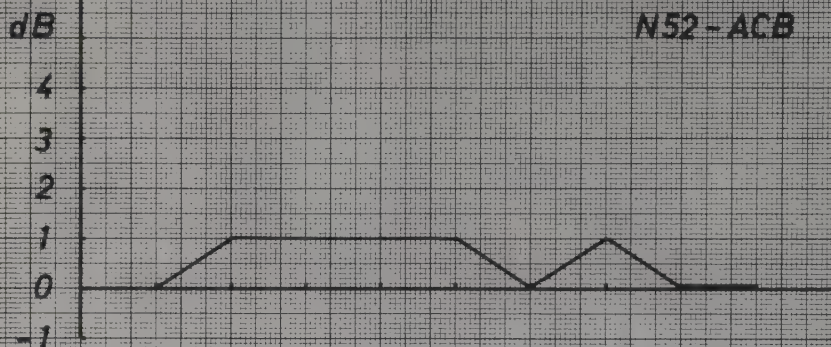
Alter: 39 Jahre Gewicht: 105 kg

Zahn: 14 occlusal-mesial, Amalgam

Bemerkungen:

Substanz: N52-AC3			Substanz: N58-Ap678			Substanz: PLACEBO		
Datum: <u>29.1.1964</u>			Datum: <u>4.3.1964</u>			Datum: <u>5.3.1964</u>		
Zeit	kOhm	dB	Zeit	kOhm	dB	Zeit	kOhm	dB
<u>12³⁵</u>	<u>20</u>	<u>5</u>	<u>12⁴⁵</u>	<u>20</u>	<u>5</u>	<u>10⁰⁰</u>	<u>20</u>	<u>5</u>
		<u>6</u>			<u>5,5</u>			<u>5</u>
alle 15 Minuten		<u>6</u>	alle 15 Minuten		<u>6</u>	alle 15 Minuten		<u>5</u>
		<u>6</u>			<u>5,5</u>			<u>5,5</u>
		<u>6</u>			<u>6</u>			<u>5,5</u>
		<u>5</u>			<u>6</u>			<u>5</u>
		<u>6</u>			<u>5</u>			<u>5</u>
↓		<u>5</u>	↓		<u>5,5</u>	↓		<u>5,5</u>
<u>14³⁵</u>		<u>5</u>	<u>14⁴⁵</u>		<u>5,5</u>	<u>12⁰⁰</u>		<u>5</u>

4. GOCHEV, Janko



PROBAND - NR.: 5

Name: HERGT Vorname: Peter

Alter: 24 Jahre Gewicht: 70 kg

Zahn: 16 occlusal, Amalgam

Bemerkungen:

Substanz: <u>N52-ACB</u>			Substanz: <u>N58-Ap678</u>			Substanz: <u>PLACEBO</u>		
Datum: <u>5.2.1964...</u>			Datum: <u>5.3.1964...</u>			Datum: <u>4.3.1964...</u>		
Zeit	kOhm	dB	Zeit	kOhm	dB	Zeit	kOhm	dB
<u>12⁵⁵</u>	<u>450</u>	<u>26</u>	<u>10³⁰</u>	<u>400</u>	<u>25</u>	<u>12⁵⁰</u>	<u>400</u>	<u>28,5</u>
		<u>25,5</u>			<u>25,5</u>			<u>29,5</u>
		<u>25</u>			<u>25</u>			<u>29</u>
		<u>28</u>			<u>26,5</u>			<u>29</u>
		<u>28</u>			<u>25,5</u>			<u>29,5</u>
		<u>26,5</u>			<u>25,5</u>			<u>28</u>
		<u>25,5</u>			<u>26</u>			<u>28,5</u>
		<u>25,5</u>			<u>26,5</u>			<u>28,5</u>
<u>14⁵⁵</u>		<u>25,5</u>	<u>12³⁰</u>		<u>26</u>	<u>14⁵⁰</u>		<u>28</u>

5. HERGT, Peter

dB

N52-ACB

4
3
2
1
0
-1

dB

N58-Ap678

4
3
2
1
0
-1

dB

PLACEBO

4
3
2
1
0
-1

t(min)

0 15 30 45 60 75 90 105 120

PROBAND - NR. : 6

Name: LÄMMER Vorname: Wolfgang

Alter: 23 Jahre Gewicht: 70 kg

Zahn: 71 occlusal, Gold-Julay

Bemerkungen:

Substanz: <u>N52-ACB</u>			Substanz: <u>N58-Ap678</u>			Substanz: <u>PLACEBO</u>		
Datum: <u>21.1.1964...</u>			Datum: <u>5.2.1964...</u>			Datum: <u>28.1.1964...</u>		
Zeit	kOhm	dB	Zeit	kOhm	dB	Zeit	kOhm	dB
<u>11⁰⁰</u>	<u>100</u>	<u>17</u>	<u>12³⁰</u>	<u>120</u>	<u>17,5</u>	<u>12²⁵</u>	<u>100</u>	<u>17,5</u>
		<u>18</u>			<u>17</u>			<u>17,5</u>
		<u>18</u>			<u>17,5</u>			<u>18</u>
		<u>19</u>			<u>17,5</u>			<u>18</u>
		<u>19</u>			<u>17</u>			<u>18</u>
		<u>18</u>			<u>18,5</u>			<u>18</u>
		<u>18</u>			<u>18</u>			<u>17,5</u>
		<u>17</u>			<u>18</u>			<u>18,5</u>
<u>13⁰⁰</u>		<u>17</u>	<u>14³⁰</u>		<u>17,5</u>	<u>14¹⁵</u>		<u>18</u>

6. LÄMMER Wolfgang

dB

N52-ACB

4
3
2
1
0
-1

dB

N58-Ap678

4
3
2
1
0
-1

dB

PLACEBO

4
3
2
1
0
-1

t(min)

0 15 30 45 60 75 90 105 120

PROBAND - NR.: 7

Name: LUCKAS Vorname: Egon

Alter: 22 Jahre Gewicht: 65 kg

Zahn: 16 occlusal, Amalgam

Bemerkungen:

Substanz: N52-Ap5			Substanz: N58-Ap678			Substanz: PLACEBO		
Datum: <u>4.2.1964</u>			Datum: <u>26.2.1964</u>			Datum: <u>6.3.1964</u>		
Zeit	kOhm	dB	Zeit	kOhm	dB	Zeit	kOhm	dB
<u>15⁰⁰</u>	<u>18</u>	<u>7,5</u>	<u>8⁰⁰</u>	<u>20</u>	<u>7,5</u>	<u>14³⁰</u>	<u>20</u>	<u>7</u>
		<u>8,5</u>			<u>8</u>			<u>7</u>
		<u>10,5</u>			<u>8</u>			<u>8</u>
		<u>9,5</u>			<u>7,5</u>			<u>8,5</u>
		<u>8</u>			<u>8</u>			<u>7</u>
		<u>8</u>			<u>8</u>			<u>8,5</u>
		<u>7,5</u>			<u>8</u>			<u>8,5</u>
		<u>7</u>			<u>8</u>			<u>7</u>
<u>17⁰⁰</u>		<u>7,5</u>	<u>10⁰⁰</u>		<u>8</u>	<u>16³⁰</u>		<u>8</u>

7. LUCKAS , Egon

dB

N52-ACB

4
3
2
1
0
-1

dB

N58-Ap678

4
3
2
1
0
-1

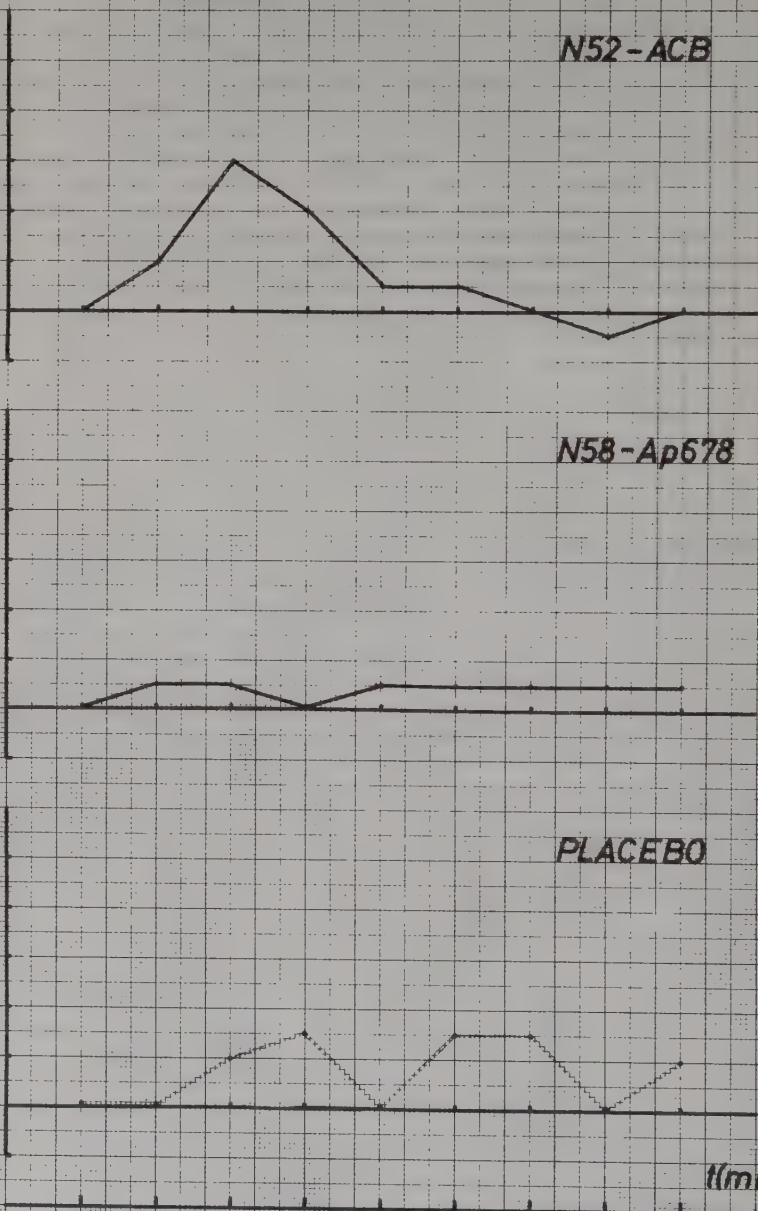
dB

PLACEBO

4
3
2
1
0
-1

t(min)

0 15 30 45 60 75 90 105 120



PROBAND - NR.: 8

Name: MINKOV Vorname: Ivan

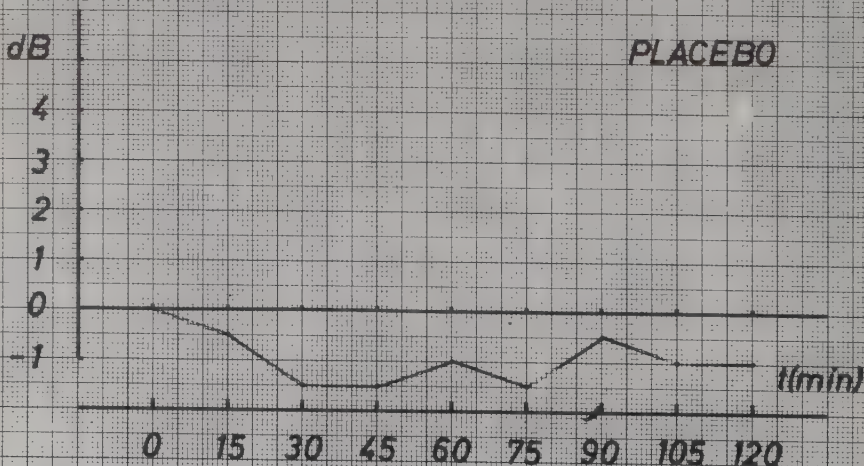
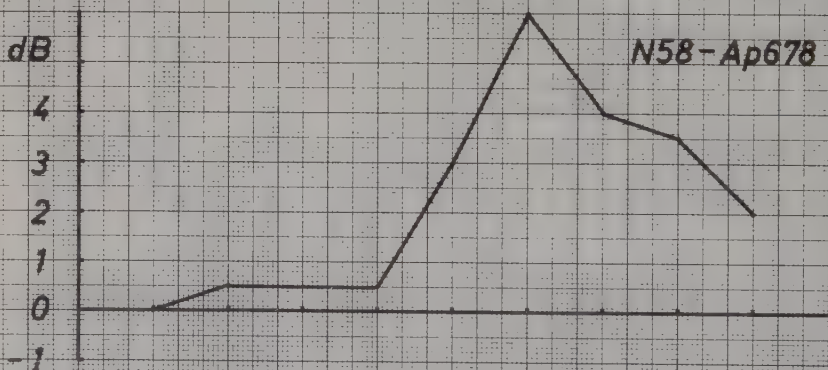
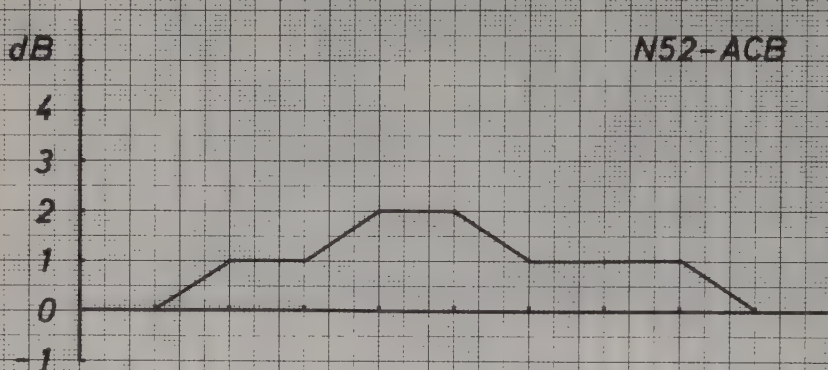
Alter: 30 Jahre Gewicht: 75 kg

Zahn: 51 occlusal-mesial, Amalgam

Bemerkungen:

Substanz: N52-A13			Substanz: N58-Ap678			Substanz: PLACEBO		
Datum: <u>29.1.1964</u>			Datum: <u>18.2.1964</u>			Datum: <u>6.2.1964</u>		
Zeit	kOhr	dB	Zeit	kOhr	dB	Zeit	kOhr	dB
<u>12³⁰</u>	<u>30</u>	<u>9</u>	<u>9¹⁵</u>	<u>50</u>	<u>9</u>	<u>12³⁰</u>	<u>25</u>	<u>11,5</u>
alle 15 Minuten ↓		<u>10</u>	alle 15 Minuten ↓		<u>9</u>	alle 15 Minuten ↓		<u>11</u>
		<u>10</u>			<u>9,5</u>			<u>10</u>
		<u>11</u>			<u>9,5</u>			<u>10</u>
		<u>11</u>			<u>12</u>			<u>10,5</u>
		<u>10</u>			<u>15</u>			<u>11</u>
		<u>10</u>			<u>13</u>			<u>11</u>
		<u>10</u>			<u>12,5</u>			<u>10,5</u>
<u>14³⁰</u>		<u>9</u>	<u>11¹⁵</u>		<u>11</u>	<u>14³⁰</u>		<u>10,5</u>

8. MINKOV, Ivan



P R O B A N D - N R . : 9

Name: MÜLLER Vorname: Horst-Dieter

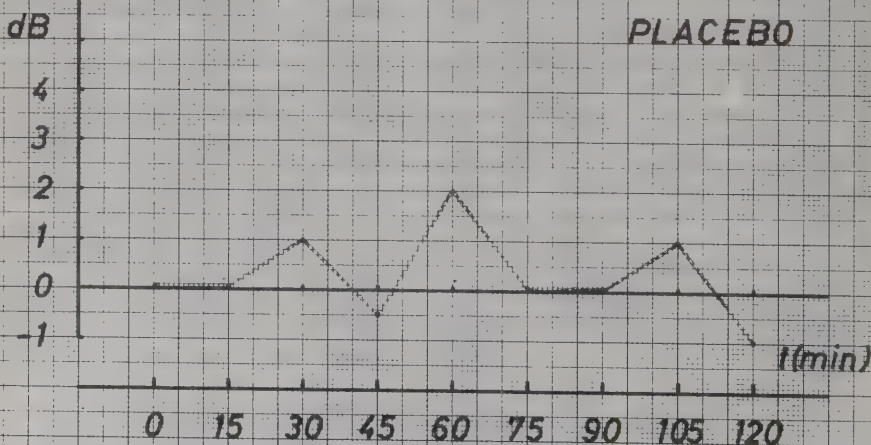
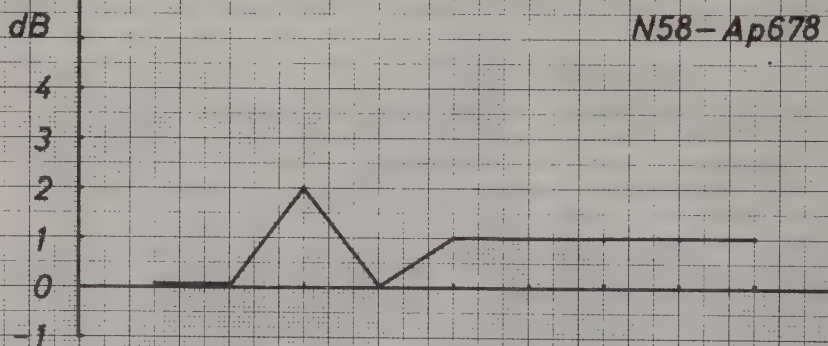
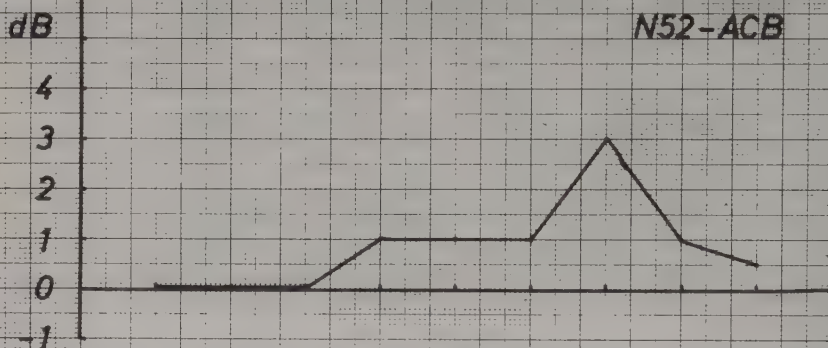
Alter: 38 Jahre Gewicht: 85 kg

Zahn: 16 occlusal, Amalgam

Bemerkungen:

Substanz: N52-Ap6			Substanz: N58-Ap678			Substanz: PLACEBO		
Datum: <u>28.1.1964</u>			Datum: <u>4.3.1964</u>			Datum: <u>4.2.1964</u>		
Zeit	kOhm	dB	Zeit	kOhm	dB	Zeit	kOhm	dB
<u>12²⁵</u>	<u>60</u>	<u>31</u>	<u>12³⁰</u>	<u>70</u>	<u>31</u>	<u>12³⁰</u>	<u>60</u>	<u>31</u>
		<u>31</u>			<u>31</u>			<u>31</u>
		<u>31</u>			<u>33</u>			<u>32</u>
		<u>32</u>			<u>31</u>			<u>30,5</u>
		<u>32</u>			<u>32</u>			<u>33</u>
		<u>32</u>			<u>32</u>			<u>31</u>
		<u>34</u>			<u>32</u>			<u>31</u>
		<u>32</u>			<u>32</u>			<u>32</u>
<u>14³⁵</u>		<u>31,5</u>	<u>14³⁰</u>		<u>32</u>	<u>14³⁰</u>		<u>30</u>

9. MÜLLER, Horst - Dieter



PROBAND - NR. : 10

Name: SCHUHMACHER Vorname: Walter

Alter: 24 Jahre

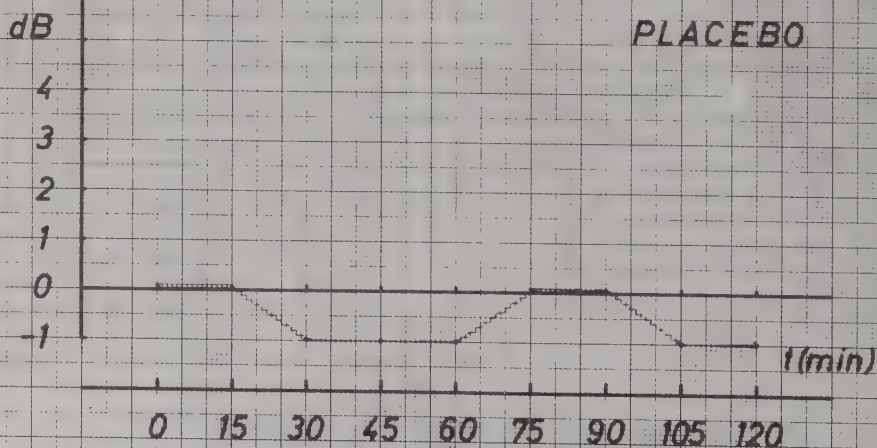
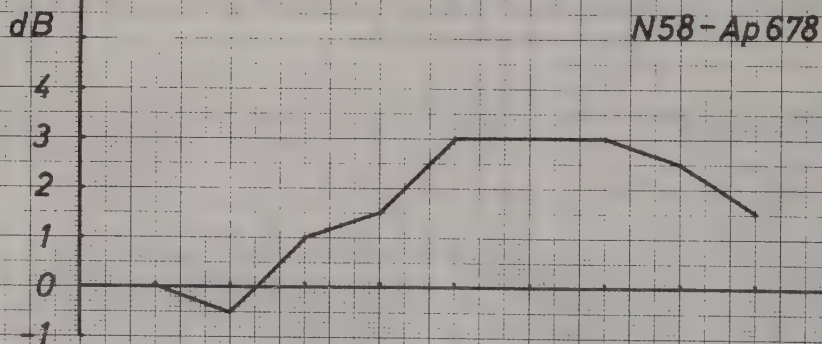
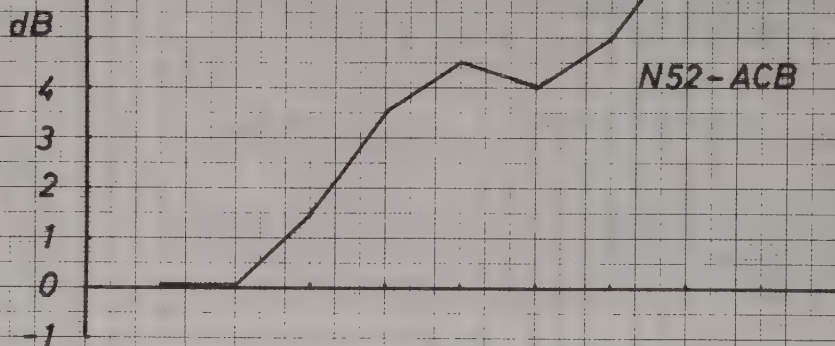
Gewicht: 68 kg

Zahn: 6 occlusal. Amalgam

Bemerkungen: Bei Substanz N52-ACB sehr starke Benommenheit;
(Dauer ca. 3 1/2 Stunden). leichte Gleichgewichtsstö-
rungen; leichtes Torkeln...

Substanz: N52-ACB			Substanz: N58-Ap678			Substanz: PLACEBO		
Datum: <u>28.1.1964</u>			Datum: <u>27.2.1964</u>			Datum: <u>4.2.1964</u>		
Zeit	kOhm	dB	Zeit	kOhm	dB	Zeit	kOhm	dB
<u>13⁰⁰</u>	<u>15</u>	<u>9,5</u>	<u>13⁰⁰</u>	<u>15</u>	<u>8</u>	<u>12³⁰</u>	<u>12</u>	<u>8</u>
		<u>9,5</u>			<u>7,5</u>			<u>8</u>
		<u>11</u>			<u>9</u>			<u>7</u>
		<u>13</u>			<u>9,5</u>			<u>7</u>
		<u>14</u>			<u>11</u>			<u>7</u>
		<u>13,5</u>			<u>11</u>			<u>8</u>
		<u>14,5</u>			<u>11</u>			<u>8</u>
<u>↓</u>		<u>16,5</u>	<u>↓</u>		<u>10,5</u>	<u>↓</u>		<u>7</u>
<u>15⁰⁰</u>		<u>15,5</u>	<u>15⁰⁰</u>		<u>9,5</u>	<u>14³⁰</u>		<u>7</u>

10. SCHUHMACHER, Walter



PROBAND-NR.: 11

Name: TSCHKEOFF

Vorname: Wasil

Alter: 42 Jahre

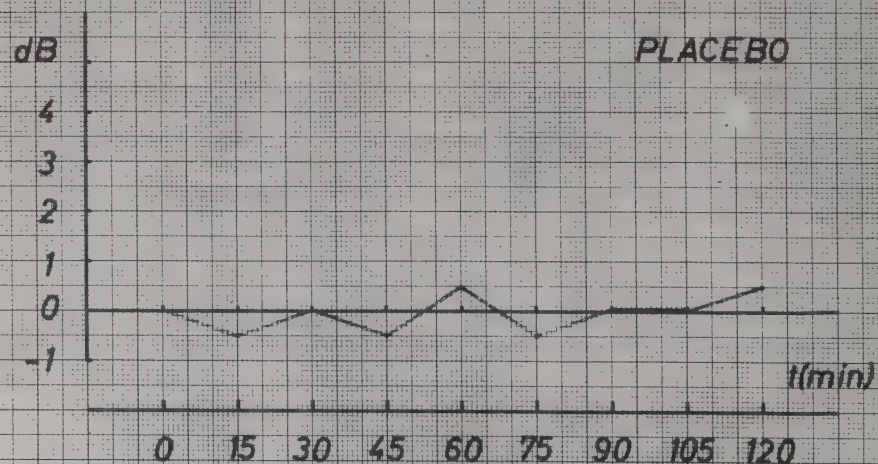
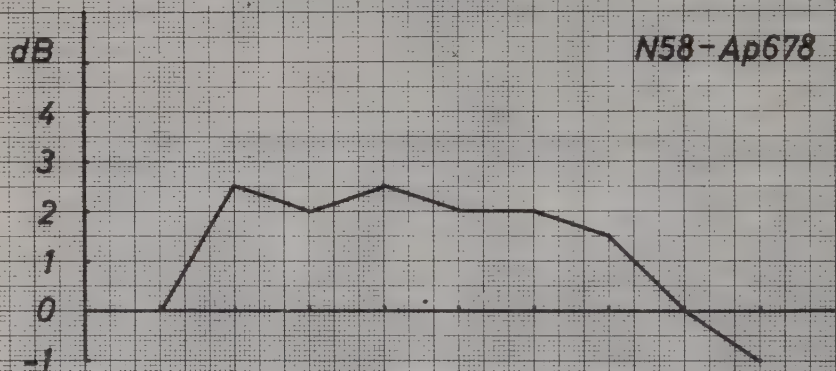
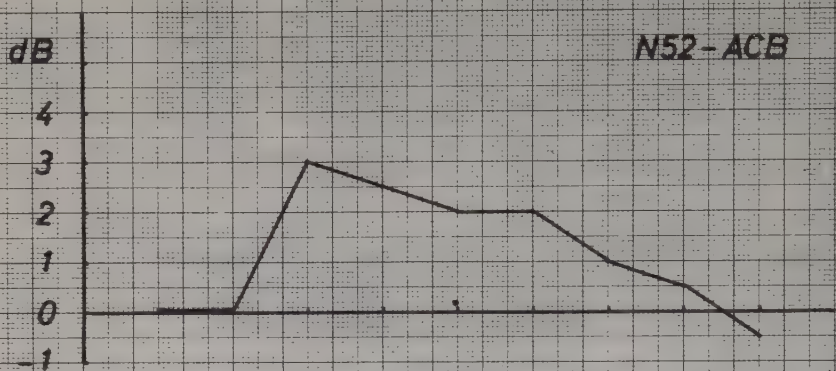
Gewicht: 90 kg

Zahn: 51 occlusal-implant. Amalgam

Bemerkungen:

Substanz: N52-AGB			Substanz: N58-AP678			Substanz: PLACEBO		
Datum: 18.3.1964			Datum: 5.3.1964			Datum: 6.3.1964		
Zeit	kOhm	dB	Zeit	kOhm	dB	Zeit	kOhm	dB
8 ³⁰	17	7	10 ⁰⁰	12	8,5	14 ³⁰	17	5,5
		7			11			5
		10			10,5			5,5
		9,5			11			5
		9			10,5			6
		9			10,5			5
		8			10			5,5
		7,5			8,5			5,5
10 ³⁰		6,5	12 ⁰⁰		7,5	16 ³⁰		6

11. TSCHEKOFF, Wasil



PROBAND - N R . : 12

Name: WEHSE Vorname: Lothar

Alter: 23 Jahre

Gewicht: 76 kg

Zahn: 6 occlusal, Amalgam

Bemerkungen:

Substanz: N52-ACB			Substanz: N58-Ap678			Substanz: PLACEBO		
Datum: <u>29.1.1964</u>			Datum: <u>5.2.1964</u>			Datum: <u>22.1.1964</u>		
Zeit	kOhm	dB	Zeit	kOhm	dB	Zeit	kOhm	dB
<u>12⁴⁵</u>	<u>85</u>	<u>13</u>	<u>12³⁰</u>	<u>85</u>	<u>11,5</u>	<u>12³⁰</u>	<u>85</u>	<u>13</u>
		<u>13</u>			<u>12</u>			<u>13</u>
		<u>13</u>			<u>12,5</u>			<u>13,5</u>
		<u>13</u>			<u>12,5</u>			<u>13</u>
		<u>14</u>			<u>12,5</u>			<u>13</u>
		<u>16</u>			<u>14,5</u>			<u>13,5</u>
		<u>15</u>			<u>14</u>			<u>13</u>
		<u>13</u>			<u>14</u>			<u>13</u>
<u>14⁴⁵</u>		<u>12</u>	<u>14³⁰</u>		<u>12,5</u>	<u>14³⁰</u>		<u>13</u>

12. WEHSE , Lothar

dB

N52-ACB

4

3

2

1

0

-1

dB

N58-Ap678

4

3

2

1

0

-1

dB

PLACEBO

4

3

2

1

0

-1

t(min)

0

15

30

45

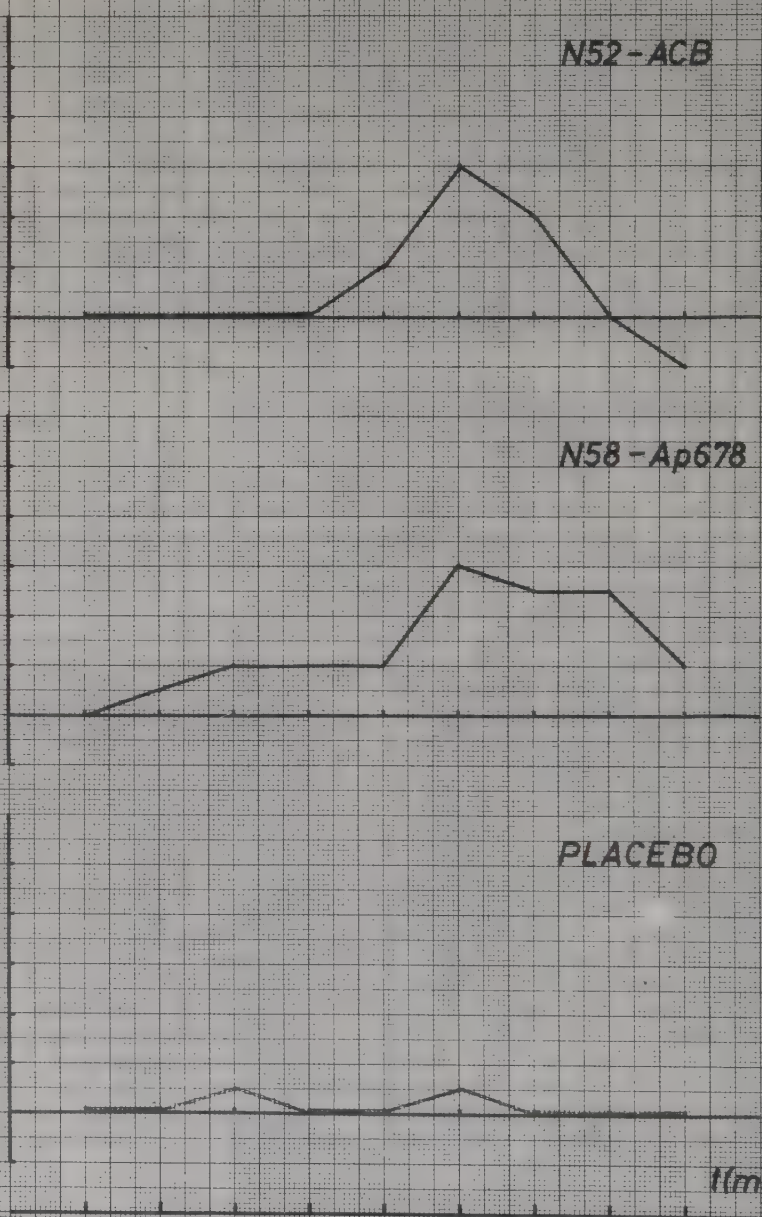
60

75

90

105

120



PROBAND - NR. : 13

Name: WILSKE Vorname: Bräno

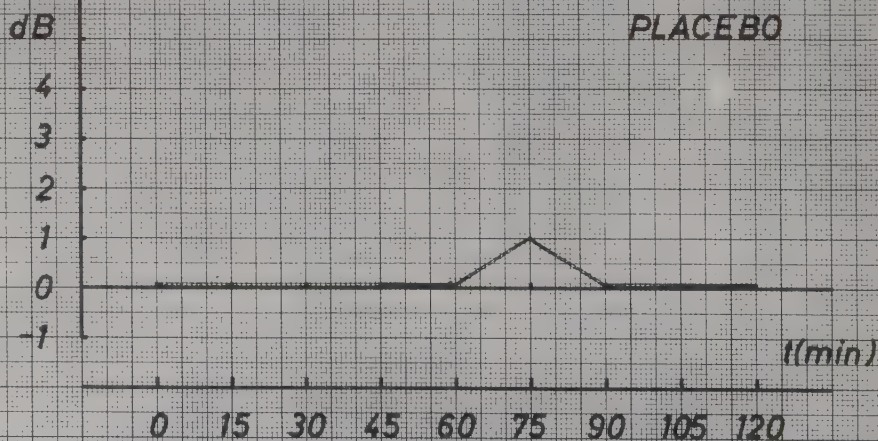
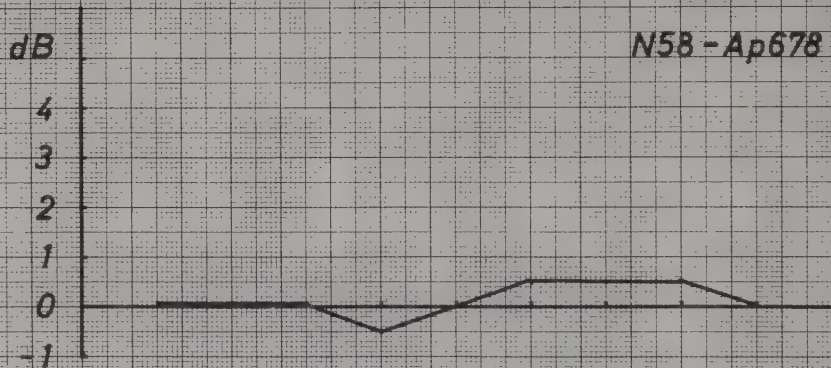
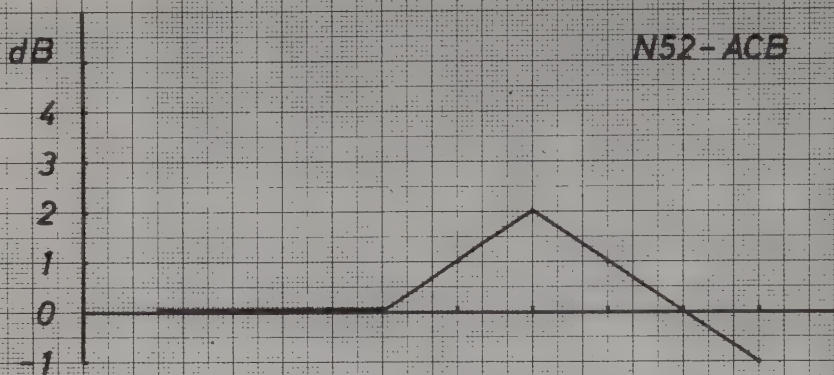
Alter: 25 Jahre Gewicht: 78 kg

Zahn: 71 occlusal, Amalgam

Bemerkungen:

Substanz: N52-AC			Substanz: N58-Ap678			Substanz: PLACEBO		
Datum: <u>22.1.1964</u>			Datum: <u>5.2.1964</u>			Datum: <u>29.1.1964</u>		
Zeit	kOhm	dB	Zeit	kOhm	dB	Zeit	kOhm	dB
<u>12³⁰</u>	<u>300</u>	<u>27</u>	<u>12³⁰</u>	<u>350</u>	<u>23,5</u>	<u>12³⁰</u>	<u>300</u>	<u>24</u>
		<u>27</u>			<u>23,5</u>			<u>24</u>
<u>alle 15 Minuten</u>		<u>27</u>	<u>alle 15 Minuten</u>		<u>23,5</u>	<u>alle 15 Minuten</u>		<u>24</u>
		<u>27</u>			<u>23</u>			<u>24</u>
		<u>28</u>			<u>23,5</u>			<u>24</u>
		<u>29</u>			<u>24</u>			<u>25</u>
		<u>28</u>			<u>24</u>			<u>24</u>
<u>↓</u>		<u>27</u>	<u>↓</u>		<u>24</u>	<u>↓</u>		<u>24</u>
<u>14³⁰</u>		<u>26</u>	<u>14³⁰</u>		<u>23,5</u>	<u>14³⁰</u>		<u>24</u>

13. WILSKE, Bruno



N 52 - ACB

=====

n	15	30	45	60	75	90	105	120	Su.
1.	1	1	2	1	1	0,5	0,5	0,5	7,5
2.	1,5	0	0,5	1	1	2	2	0,5	8,5
3.	0	0,5	1,5	0,5	0	0	-0,5	0	2
4.	1	1	1	1	0	1	0	0	5
5.	-0,5	-1	2	2	0,5	-0,5	-0,5	-0,5	1,5
6.	1	1	2	2	1	1	0	0	8
7.	1	3	2	0,5	0,5	0	-0,5	0	6,5
8.	1	1	2	2	1	1	1	0	9
9.	0	0	1	1	1	3	1	0,5	7,5
10.	0	1,5	3,5	4,5	4	5	7	6	31,5
11.	0	3	2,5	2	2	1	0,5	-0,5	10,5
12.	0	0	0	1	3	2	0	-1	5
13.	0	0	0	1	2	1	0	-1	3
Su.	6	11	20	19,5	17	17	10,5	4,5	105,5
$\frac{Su}{n}$	<u>0,46</u>	<u>0,85</u>	<u>1,54</u>	<u>1,50</u>	<u>1,31</u>	<u>1,31</u>	<u>0,81</u>	<u>0,35</u>	$\frac{8,12}{8,13}$

Die Null-Messung wird in dieser Tabelle nicht berücksichtigt.

N 58 - Ap 678

=====

n	15	30	45	60	75	90	105	120	Su.
1.	0	0,5	1	0	0,5	0	0	-0,5	1,5
2.	2	3	4	4	2,5	1	1,5	1	19
3.	-0,5	1	1	0	1	1	0,5	0,5	4,5
4.	0,5	1	0,5	1	1	0	0,5	0,5	5
5.	0,5	0	1,5	0,5	0,5	1	1,5	0,5	6
6.	-0,5	0	0	-0,5	1	0,5	0,5	0	1
7.	0,5	0,5	0	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	3,5
8.	0	0,5	0,5	3	6	4	3,5	2	19,5
9.	0	2	0	1	1	1	1	1	7
10.	-0,5	1	1,5	3	3	3	2,5	1,5	15
11.	2,5	2	2,5	2	2	1,5	0	-1	11,5
12.	0,5	1	1	1	3	2,5	2,5	1	12,5
13.	0	0	-0,5	0	0,5	0,5	0,5	0	1
Su.	5	12,5	13	15,5	22,5	16,5	15	7	107
$\frac{Su}{n}$	<u>0,38</u>	<u>0,96</u>	<u>1,00</u>	<u>1,19</u>	<u>1,73</u>	<u>1,27</u>	<u>1,15</u>	<u>0,54</u>	<u>8,23</u> <u>8,24</u>

Die Null-Messung wird in dieser Tabelle nicht berücksichtigt.

P l a c e b o

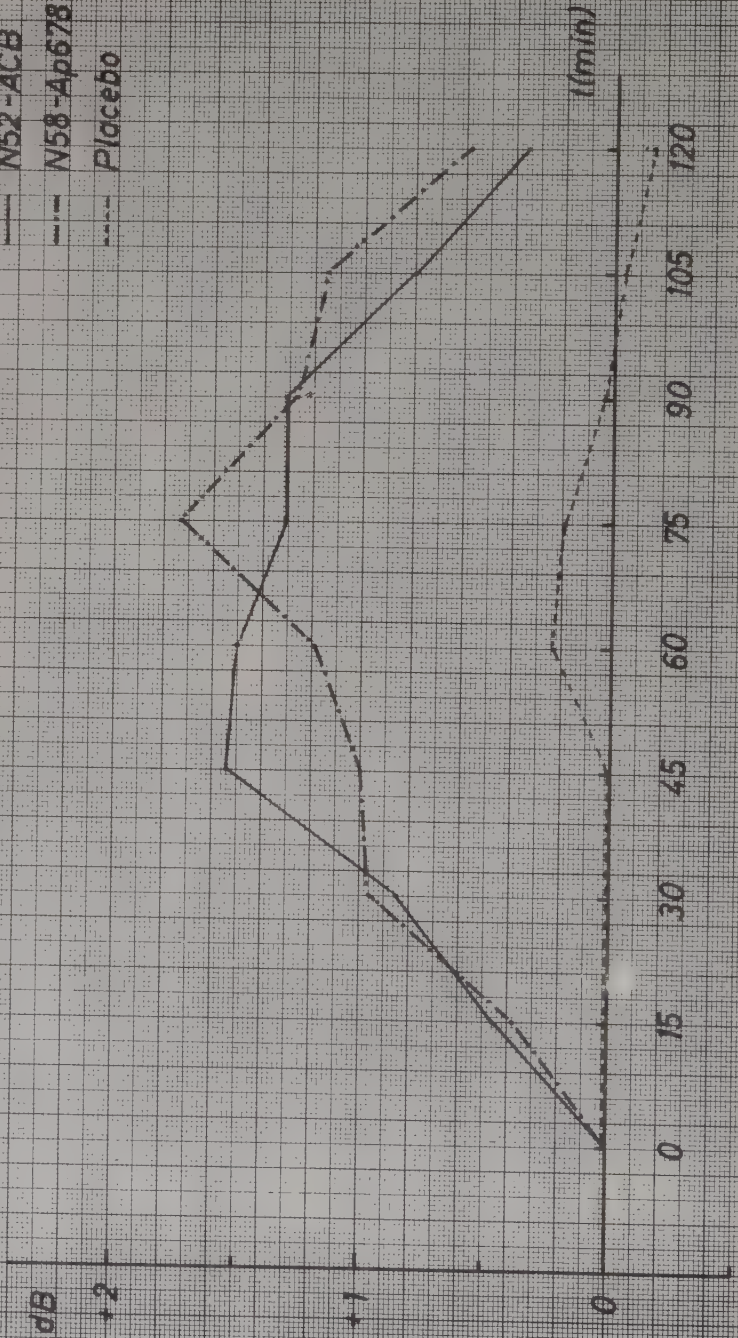
=====

n	15	30	45	60	75	90	105	120	Su.
1.	0	0	0	0,5	0,5	0	0	0	1
2.	0	-1	-1	-0,5	-1	-0,5	-1	-0,5	-5,5
3.	0	0	1,5	0,5	1	0	0	0	3
4.	0	0	0,5	0,5	0	0	0,5	0	1,5
5.	1	0,5	0,5	1	-0,5	0	0	-0,5	2
6.	0	0,5	0,5	0,5	0,5	0	1	0,5	3,5
7.	0	1	1,5	0	1,5	1,5	0	1	6,5
8.	-0,5	-1,5	-1,5	-1	-0,5	-0,5	-1	-1	-7,5
9.	0	1	-0,5	2	0	0	1	-1	2,5
10.	0	-1	-1	-1	0	0	-1	-1	-5
11.	-0,5	0	-0,5	0,5	-0,5	0	0	0,5	-0,5
12.	0	0,5	0	0	0,5	0	0	0	1
13.	0	0	0	0	1	0	0	0	1
Su.	0	0	0	3	2,5	0,5	-0,5	-2	3,5
$\frac{Su}{n}$	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0,23</u>	<u>0,19</u>	<u>0,04</u>	<u>-0,04</u>	<u>-0,15</u>	<u>0,27</u>
				<u>0,27</u>	<u>0,27</u>	<u>0,27</u>	<u>0,27</u>	<u>0,27</u>	<u>0,27</u>

Die Null-Messung wird in dieser Tabelle nicht berücksichtigt.

ÜBERSICHTSDIAGRAMM

— N52-ACB
- - - N58-Ap678
- - - Placebo



DIE AUSWERTUNG UNTER BERÜCKSICHTIGUNG DER MEDIZINISCH-STATISTISCHEN METHODIK.

Das Übersichtsdiagramm auf Seite 66 läßt aus dem Kurvenverlauf der Mittelwerte sehr deutlich die Reizschwellenveränderung in Abhängigkeit von der Zeit erkennen. Die Wirkungsmaxima der einzelnen Substanzen liegen danach bei folgenden Werten:

N 52 - ACB	t = 45 Minuten	d.B. = 1,54
N 58 - Ap 678	t = 75 Minuten	d.B. = 1,73
PLACEBO	t = 60 Minuten	d.B. = 0,23

Der Vergleich der einzelnen Kurven mit der PLACEBO-Kurve zeigt eine deutliche Reizschwellenerhöhung nach Prämedikation der Substanzen N 52 - ACB (BISOLVON-GRIBLETTEN) und N 58 - Ap 678 (TRIGATAN). Die Kurven können wir allerdings nur dann untereinander vergleichen, wenn wir gleichzeitig die biologische Streuung mit einbeziehen und nicht nur den arithmetischen Mittelwert allein betrachten. Die Berechnung von Mittelwert und Standardabweichung des Mittelwertes gestattet nur die Beurteilung der einzelnen Gruppen. Der Vergleich zwischen den einzelnen Medikamenten wurde in unserem Falle mittels der doppelten Varianzanalyse berechnet.

Die biologische Streuung bezeichnen wir mit $s\bar{x}$; sie ermittelt sich wie folgt:

$$S_{xx} = \sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}$$

$$s^2 = \frac{S_{xx}}{n-1}$$

$$s = \sqrt{s^2}$$

$$s\bar{x} = \frac{s}{\sqrt{n}}$$

$\sum x$ = Summe der einzelnen Meßwerte bei verschiedenen Personen zur gleichen Zeit und bei gleichem Medikament.

$\sum x^2$ = Summe der Quadrate der einzelnen Meßwerte bei verschiedenen Personen zur gleichen Zeit und bei gleichem Medikament.

n = Anzahl der Probanden

s^2 = Varianz

s = Standardabweichung

$\bar{x} = \frac{\sum x}{n}$ = Arithmetischer Mittelwert

$s\bar{x}$ = Standardabweichung der Mittelwerte

Hier ein Rechenbeispiel für N 52 - ACB (BISOLVON-GRIB-

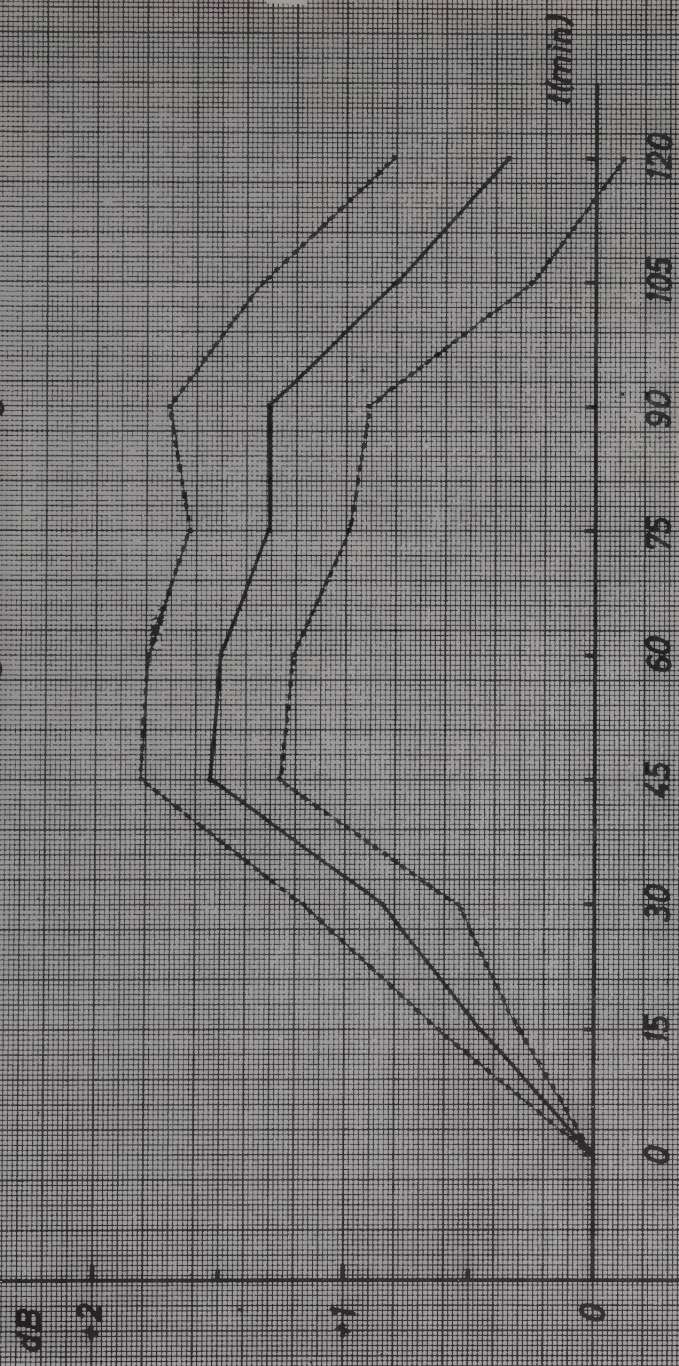
LETTEN) zur Zeit $t = Z_4 = 60$ Minuten:

$$\begin{aligned}
 n &= 13 \\
 \sum X &= 19,5 \\
 \sum X^2 &= 42,75 \\
 s_{xx} &= 42,75 - \frac{19,5^2}{13} = 42,75 - 29,25 \\
 &= 13,5 \\
 s^2 &= \frac{13,5}{12} = 1,125 \\
 s &= 1,0545 \\
 s\bar{x} &= \frac{1,0545}{3,6055} = 0,2925 \\
 &= 0,29 \\
 &====
 \end{aligned}$$

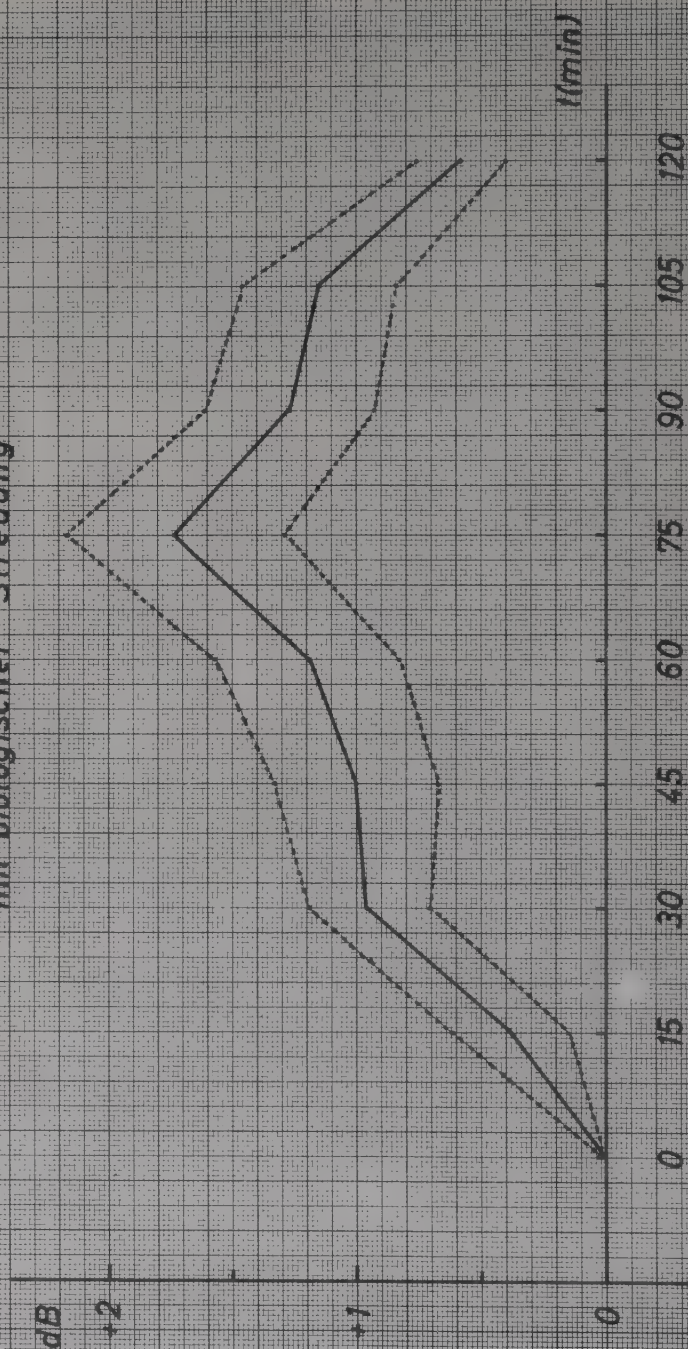
Auf die gleiche Art und Weise wurde für alle drei Substanzen zu den Zeiten Z_1 bis Z_8 die Standardabweichung der Mittelwerte berechnet. Die erhaltenen Werte werden in folgender Tabelle zusammengestellt:

Zeit	$\bar{x}$	$s\bar{x}$
N 52 - ACB (BISOLVON-GRIBLETEN)		
Z ₁ = 15 Minuten	0,46	+ - 0,16
Z ₂ = 30 "	0,85	+ - 0,31
Z ₃ = 45 "	1,54	+ - 0,28
Z ₄ = 60 "	1,50	+ - 0,29
Z ₅ = 75 "	1,31	+ - 0,32
Z ₆ = 90 "	1,31	+ - 0,40
Z ₇ = 105 "	0,81	+ - 0,54
Z ₈ = 120 "	0,35	+ - 0,46
N 58 - Ap 678 (TRIGATAN)		
Z ₁ = 15 Minuten	0,38	+ - 0,23
Z ₂ = 30 "	0,96	+ - 0,25
Z ₃ = 45 "	1,00	+ - 0,33
Z ₄ = 60 "	1,19	+ - 0,38
Z ₅ = 75 "	1,73	+ - 0,44
Z ₆ = 90 "	1,27	+ - 0,34
Z ₇ = 105 "	1,15	+ - 0,31
Z ₈ = 120 "	0,54	+ - 0,18
PLACEBO		
Z ₁ = 15 Minuten	0,00	+ - 0,06
Z ₂ = 30 "	0,00	+ - 0,10
Z ₃ = 45 "	0,00	+ - 0,06
Z ₄ = 60 "	0,23	+ - 0,15
Z ₅ = 75 "	0,19	+ - 0,13
Z ₆ = 90 "	0,04	+ - 0,11
Z ₇ = 105 "	-0,04	+ - 0,07
Z ₈ = 120 "	-0,15	+ - 0,10

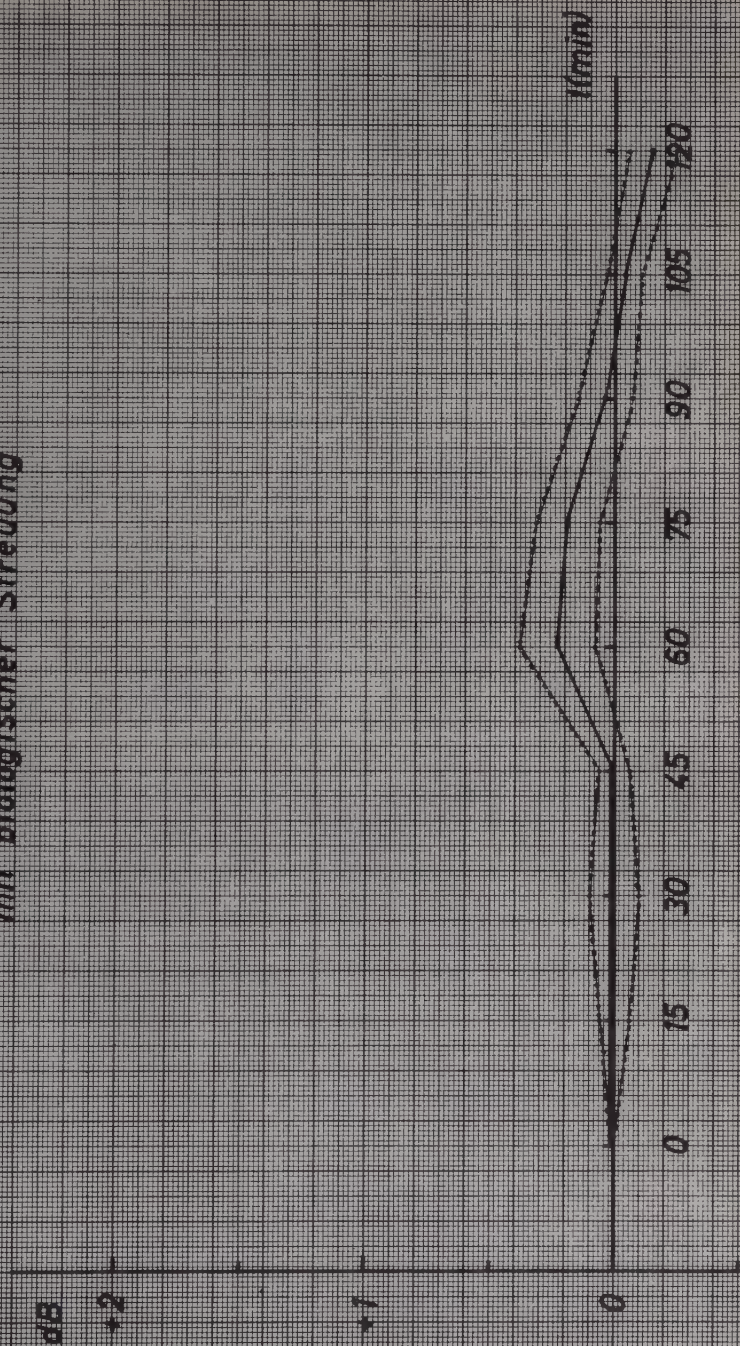
N52-ACB
mit biologischer Streuung



N58 - Ap 678
mit biologischer Streuung



PLACEBO
mit biologischer Streuung



Die Medikamente N 52 - ACB = BISOLVON-GRIBLETEN, N 58 - Ap 678 = TRIGATAN und PLACEBO wurden an den gleichen Versuchspersonen getestet, so daß für die Auswertung die doppelte Varianzanalyse angewendet wurde.

Da bei den Tabletten auf den Seiten 63, 64 und 65 mehrfach der Nullwert unterschritten wurde, wurde für die Berechnung des Nullpunktes - 3 d.B. angesetzt. Die d.B.-Skala als Verhältnismaß ermöglicht es ohne weiteres, den Bezugswert beliebig festzulegen. Eine Transformation der Werte war erforderlich, da mit den Originalwerten die Varianzen signifikante Unterschiede aufwiesen. Daher verwendeten wir für die Berechnung die dekadischen Logarithmen der erhaltenen Werte. Die Transformation war damit folgende:

$$x' = \lg (x + 3)$$

Die Varianzanalyse setzt voraus, daß die Varianzen innerhalb der Gruppen sich nicht signifikant unterscheiden. Mit dem sogenannten BARTLETT-Test kann dies geprüft werden.

Nach BARTLETT ist der nachfolgende Ausdruck annähernd wie χ^2 verteilt:

$$\chi^2 = f \cdot \ln s^2 - \sum_{i=1}^l f_i \cdot \ln s_i^2$$

- l = Anzahl der Gruppen (Spalten)
- f = Summe der Freiheitsgrade aller Gruppen
- s² = mittlere Varianz
- f_i = Freiheitsgrad der i-ten Gruppe
- s_i² = Varianz innerhalb der i-ten Gruppe

Wenn wie in unserem Falle die Freiheitsgrade innerhalb der einzelnen Gruppen gleich sind (f₁ = f₂ = f₃), vereinfacht sich die Formel:

$$\chi_0^2 = f \cdot \left(\ln s^2 - \frac{1}{l} \sum_{i=1}^l \ln s_i^2 \right)$$

Es ist vorteilhaft für die Berechnung dekadische Logarithmen zu verwenden. Die entsprechende Formel lautet daher:

$$\chi_0^2 = 2,3026 \cdot f \cdot \left(\lg s^2 - \frac{1}{l} \sum_{i=1}^l \lg s_i^2 \right)$$

2,3026 = ln 10 (Faktor für die Umrechnung natürlicher Logarithmen in dekadische).

Als Rechenbeispiel wählen wir den Zeitpunkt t = Z₃
= 45 Minuten:

Spalte	SAQ_i	$f_i = n_i - 1$	$s_i^2 = \frac{SAQ_i}{f_i}$	$lg s_i^2$
1	0,1222	12	0,0101	0,0043 -2
2	0,1753	12	0,0146	0,1644 -2
3	0,2356	12	0,0196	0,2923 -2
$SAQ = 0,5331$		$f = 36$	$\sum lg s_i^2 = 0,4610 -6$	
$s^2 = \frac{SAQ}{f} = 0,0148$			$lg s^2 = 0,1703 -2$	
$(1) \sum f_i \cdot lg s_i^2 = -66,4680$			$(2) f \cdot lg s^2 = -65,7692$	
$a = (2) - (1) = 0,6988$			$f \chi_o^2 = i - 1 = 2$	
$\chi_o^2 = 2,3026$			$a = \underline{\underline{1,6091}}$	

In der folgenden Tabelle werden die übrigen χ_o^2 -Werte für die Zeiten Z_1 bis Z_8 zusammengefaßt:

$$Z_1 = 6,8967$$

$$Z_2 = 1,5114$$

$$Z_3 = 1,6091$$

$$Z_4 = 2,1469$$

$$Z_5 = 0,0884$$

$$Z_6 = 9,8128$$

$$Z_7 = 3,4207$$

$$Z_8 = 10,4474$$

Der BARTLETT-Test zeigt keine Unterschiede der Varianzen innerhalb der Gruppen. Lediglich für die Zeiten Z_6 und Z_8 liegen die χ^2_0 - Werte zwischen $0,01 > P > 0,005$. Da der BARTLETT-Test sehr empfindlich ist, kann auch bei diesen Zeiten die doppelte Varianzanalyse angewendet werden.

Die Nullhypothese der doppelten Varianzanalyse lautet: Alle Mittelwerte sind gleich, das heißt die Medikamente haben keine Wirkung. Geprüft wird mit der Varianzanalyse, ob die Mittelwerte übereinstimmen. Dazu wird die Gesamtvarianz zerlegt in die Varianz zwischen den Medikamenten, den Versuchspersonen und die sogenannte Restvarianz, die als Versuchsstreuung angesehen werden kann. Dafür werden die Quotienten der mittleren Abweichungsquadrate ($MAQ = \frac{SAQ}{f}$) berechnet ($SAQ =$ Summe aller Abweichungsquadrate; $f =$ Freiheitsgrad), und die Werte mit dem nach Freiheitsgrad im Zähler und Nenner entsprechenden Werten der F-Verteilung verglichen. Ist der Quotient größer als $F = 0,01$, wird der Unterschied zwischen den Medikamenten als gesichert bezeichnet ($P < 1 \%$), das heißt die Nullhypothese wird abgelehnt. Liegt er zwischen $F = 0,05$ und $F = 0,01$ als auffällig ($1 \% < P < 5 \%$).

Als Rechenbeispiel wählten wir auch hier den Zeitpunkt $t = Z_3 = 45$ Minuten:

Zeilen $i(1,k)$	Spalten $j(1,1)$			$x_{ij}=X_j$	x_{ij}^2
	N-52	N-58	Placebo		
1	0,6990	0,6021	0,4771	1,7782	1,0787
2	0,5441	0,8451	0,3010	1,6902	1,1008
3	0,6532	0,6021	0,6532	1,9085	1,2159
4	0,6021	0,5441	0,5441	1,6903	0,9546
5	0,6990	0,6532	0,5441	1,8963	1,2113
6	0,6990	0,4771	0,5441	1,7202	1,0123
7	0,6990	0,4771	0,6532	1,8293	1,1429
8	0,6990	0,5441	0,1761	1,4192	0,8157
9	0,6021	0,4771	0,3979	1,4771	0,7485
10	0,8129	0,6532	0,3010	1,7671	1,1781
11	0,7404	0,7404	0,3979	1,8787	1,2547
12	0,4771	0,6021	0,4771	1,5563	0,8178
13	0,4771	0,3979	0,4771	1,3521	0,6136
$X \cdot j$	8,4040	7,6156	5,9439	$X = 21,9635$	$\sum_{ij} x_{ij}^2 = 13,1449$
$\sum_i x_{ij}^2$	5,5550	4,6366	2,9532		
$\frac{X^2 \cdot j}{k}$	5,4328	4,4613	2,7176	$\sum_j \frac{X^2 \cdot j}{k} =$	12,6118
SAQ_i	0,1222	0,1753	0,2356	$\frac{X^2}{n} =$	12,3691
$\sum_i \frac{X_i^2}{1} = 12,5059$			$n = 39$		
Varianz			SAQ	f	MAQ
Zwischen Medikamenten			0,2427	2	0,1214
Zwischen Vers.-Pers.			0,1368	12	0,0114
Restvarianz			0,3962	24	0,0165
Gesamtvarianz			0,7757	38	

In der gleichen Art und Weise wurde für alle Zeiten Z_1 bis Z_8 verfahren. Hier nun die Ergebnisse der Gesamtaussage in folgender Tabelle zusammen gestellt:

Zeiten:	Z_1	Z_2	Z_3	Z_4	Z_5	Z_6	Z_7	Z_8
Signifikanzen:	-	(+)	+	(+)	+	+	(+)	-

- = nicht signifikant ($P > 5 \%$)

(+) = statistisch auffällig ($1 \% < P < 5 \%$)

+ = statistisch gesichert ($P < 1 \%$)

Durch die Varianzanalyse erhalten wir jedoch nur die Gesamtaussage, daß zwischen den Medikamenten Unterschiede bestehen. Um nun beurteilen zu können, welche Mittelwerte sich unterscheiden, muß die Summe der Abweichungsquadrate (SAQ) zwischen den Medikamenten in sogenannte orthogonale Vergleiche zerlegt werden.

Es wird der Quotient
$$\frac{\text{MAQ der Vergleiche}}{\text{MAQ - Restvarianz}}$$
 nach den

Werten der F-Verteilung bei einem Freiheitsgrad im Zähler und dem Freiheitsgrad der Restvarianz im Nenner beurteilt. Signifikanzgrenzen: vergleiche Seite 77 bei der Beschreibung der Varianzanalyse.

Die Anwendung der orthogonalen Vergleiche ist jedoch nur für die Zeitpunkte sinnvoll, für die die doppel-

te Varianzanalyse die Unterschiede zwischen den Medikamenten statistisch sichern konnte, bzw. für die die Unterschiede statistisch auffällig waren.

Als Rechenbeispiel soll auch hier der Zeitpunkt $t = Z_3 = 45$ Minuten gewählt werden:

Orthogonale Vergleiche bei $l = 3$ Variablen				
Vergleich	MAQ	f	MAQ	F
$(\bar{x}_1 - \bar{x}_2)$	$\frac{1}{2k}(X_{\cdot 1} - X_{\cdot 2})^2$	1	0,0239	1,4484
$(\bar{x}_1 + \bar{x}_2 - 2\bar{x}_3)$	$\frac{1}{6k}(X_{\cdot 1} + X_{\cdot 2} - 2X_{\cdot 3})^2$	1	0,2188	13,2606
Summe:		2	0,2427 = SAQ^+	
$(\bar{x}_2 - \bar{x}_3)$	$\frac{1}{2k}(X_{\cdot 2} - X_{\cdot 3})^2$	1	0,1074	6,5090
$(\bar{x}_2 + \bar{x}_3 - 2\bar{x}_1)$	$\frac{1}{6k}(X_{\cdot 2} + X_{\cdot 3} - 2X_{\cdot 1})^2$	1	0,1352	8,1939
Summe:		2	0,2426 = SAQ^+	
$(\bar{x}_1 - \bar{x}_3)$	$\frac{1}{2k}(X_{\cdot 1} - X_{\cdot 3})^2$	1	0,2327	14,1030
$(\bar{x}_1 + \bar{x}_3 - 2\bar{x}_2)$	$\frac{1}{6k}(X_{\cdot 1} + X_{\cdot 3} - 2X_{\cdot 2})^2$	1	0,0100	0,6000
Summe:		2	0,2427 = SAQ^+	
Restvarianz:		24	0,0165	

1 = Anzahl der Gruppen (Spalten); vergl. S. 78 bei der Varianzanalyse.

SAQ⁺ = SAQ zwischen den Medikamenten zur Zeit
t = Z₃ = 45 Minuten, vergl. S. 78.

f = Freiheitsgrad

k = Anzahl der Fälle (Zeilen); vergl. S. 78

In der gleichen Art wurde für die Zeiten Z₂ bis Z₇ verfahren. Wie auf Seite 79 bereits beschrieben ist die Anwendung der orthogonalen Vergleiche zu den Zeiten Z₁ und Z₈ nicht sinnvoll. In folgender Tabelle werden die übrigen Ergebnisse der orthogonalen Vergleiche aufgeführt:

Vergleich	Signifikanzen					
	Z ₂	Z ₃	Z ₄	Z ₅	Z ₆	Z ₇
N 52 - Placebo	(+)	+	+	+	+	-
N 58 - Placebo	(+)	(+)	(+)	+	+	(+)
N 52 - N 58	-	-	-	-	-	-
N 52+N 58-Placebo	+	+	+	+	+	(+)

- = nicht signifikant ($P > 5 \%$)
- + = statistisch gesichert ($P < 1 \%$)
- (+) = statistisch auffällig ($1 \% < P < 5 \%$)

Bei unserer Versuchsreihe stellten wir fest, daß mit dem Zahnwiderstand auch die Reizschwelle wuchs. Zur besseren Übersicht stellten wir zunächst die korrespondierenden Punkte graphisch dar. (Vergl. S. 83). Auf der Abszisse wurde der Zahnwiderstand in K-Ohm logarithmisch und auf der Ordinate die Reizschwelle in d.B. linear aufgetragen. Schon diese graphische Darstellung ließ eine gewisse Abhängigkeit vermuten. Wir versuchten mit Hilfe der Korrelations- und Regressionsrechnung eine Beziehung zwischen diesen beiden Größen statistisch nachzuweisen.

Der Korrelationskoeffizient "r" ist eine statistische Maßzahl, die es erlaubt, den zahlenmäßigen Zusammenhang zweier Variabler zu erfassen. Er kann schwanken zwischen -1 und +1. Besteht zwischen zwei Variablen kein Zusammenhang, so ist $r = 0$. Je stärker die Beziehung zwischen beiden Variablen ist, desto mehr nähert sich "r" dem Wert 1. Ist die Änderung der beiden Variablen gleich gerichtet, das heißt, führt eine Vergrößerung der einen zu einer Vergrößerung der an-

KORRELATION

zwischen REIZSCHWELLE und ZAHNWIDERSTAND

(y)

dB

50

40

30

20

10

0

$$y = 15,1 \lg x' - 11,6$$

0

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

0

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

0

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

0

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

0

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

0

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

0

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

0

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

0

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

0

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

0

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

0

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

0

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

0

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

0

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

0

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

0

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

0

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

0

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

0

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

0

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

0

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

0

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

0

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

0

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

0

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

0

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

0

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

0

1

2

3

deren Variablen, dann ist der Korrelationskoeffizient positiv. Führt die Vergrößerung der einen Variablen zu einer Verminderung der anderen, dann ist "r" negativ. Bei strenger Abhängigkeit zwischen beiden Größen ist $r = -1$ oder $+1$.

Bei der Berechnung geht man von der Hypothese aus, daß zwischen beiden Variablen keine Abhängigkeit besteht (Nullhypothese). Der berechnete Korrelationskoeffizient erlaubt dazu die Beurteilung, wie groß die Wahrscheinlichkeit P ist, daß durch Zufall eine derartige oder im Sinne der Abhängigkeit noch extremere Anordnung der Einzelwerte zu erwarten ist.

(Erläuterung der Signifikanzgrenzen vergleiche Seite 77 am Beispiel der Varianzanalyse).

Für die Berechnung des Korrelationskoeffizienten "r" werden folgende Größen benötigt:

$$\begin{aligned} S_{xx} &= \sum_{i=1}^m x_i^2 - \frac{\left(\sum_{i=1}^m x_i\right)^2}{n} \\ S_{yy} &= \sum_{i=1}^m y_i^2 - \frac{\left(\sum_{i=1}^m y_i\right)^2}{n} \\ S_{xy} &= \sum_{i=1}^m x_i y_i - \frac{\sum_{i=1}^m x_i \cdot \sum_{i=1}^m y_i}{n} \end{aligned}$$

Der Korrelationskoeffizient "r" errechnet sich dann nach folgender Formel:

$$r = \frac{s_{xy}}{\sqrt{s_{xx} s_{yy}}}$$

Mit Hilfe folgender Formel kann man die Signifikanz der Größe "r" nach der Student-Verteilung (t) bei n-2 Freiheitsgraden prüfen:

$$t = \frac{r \cdot \sqrt{n - 2}}{\sqrt{1 - r^2}}$$

Ist die zahlenmäßige Beziehung zwischen zwei Größen gesichert, dann läßt sich die Art der Abhängigkeit, das heißt, die Änderung der y-Werte bei Änderung der x-Werte, in vielen Fällen in Form einer Geraden beschreiben. Diese Gerade wird als Regressionsgerade bezeichnet. Die allgemeine Form der Geradengleichung lautet:

$$y = bx + a$$

b ist die Steigung der Geraden, a der Schnittpunkt der Geraden mit der y-Achse, das heißt, der Wert der Gleichung für $x = 0$.

b wird auch als Regressionskoeffizient bezeichnet.

Er wird nach folgender Formel berechnet:

$$b = \frac{S_{xy}}{S_{xx}}$$

Hier nun die Durchführung der Berechnung aller zuvor beschriebenen Einzelschritte der Korrelationsrechnung und der Regressionsrechnung:

Lfd. Nr.	Wert x lg (K-Ohm)	Wert y d.B.	
1	1,4669	4,5	n = 13
2	3,3010	38,8	
3	1,9380	19,7	r = 0,8793
4	1,3010	5,0	
5	2,6198	26,5	t = 6,1164
6	2,0282	17,3	
7	1,2856	7,3	b = 15,11
8	1,5441	9,8	
9	1,8014	31,0	a = $\bar{y}$ - b $\bar{x}$ = -11,58
10	1,1461	8,5	
11	1,1847	7,0	$y_R = 15,1x - 11,6$
12	1,9294	12,5	
13	2,4906	24,8	P < 0,001
$\sum x = 24,0368$		$\sum y = 212,70$	
$\bar{x} = 1,8490$		$\bar{y} = 16,36$	
$\sum x^2 = 49,3986$		$\sum y^2 = 4943,19$	
$S_{xx} = 4,9550$		$S_{yy} = 1463,09$	$S_{xy} = 74,8766$

Wie aus der Rechnung zu ersehen ist, ergab der Korrelationskoeffizient eine Abhängigkeit zwischen Zahnwiderstand und Reizschwelle ($P < 0,001$).

Da diese Beziehung statistisch gesichert ist ($P < 0,001$), konnten wir den Regressionskoeffizienten bestimmen und die Regressionsgerade aufstellen. Sie lautet:

$$y = 15,1 x - 11,6$$

y = Reizschwelle gemessen in d.B.

Wir müssen allerdings berücksichtigen, daß wir die Abszisse logarithmisch aufgetragen haben. Somit hatten wir folgende Transformation vorgenommen:

$$x = \lg x'$$

x' = Mittelwert des Zahnwiderstandes gemessen in K-Ohm.

Die Geradengleichung muß also endgültig folgendermaßen lauten:

$$y = 15,1 \lg x' - 11,6$$

Diese Gerade wurde in die graphische Darstellung auf Seite 83 eingezeichnet.

DIE ERGEBNISSE UND IHRE DISKUSSION

Mit Hilfe der medizinisch-statistischen Auswertung kamen wir zu folgenden Ergebnissen:

Die doppelte Varianzanalyse ergab, daß zwischen den drei untersuchten Substanzen zu den Zeiten Z_3 , Z_5 und Z_6 statistisch gesicherte Unterschiede ($P < 1\%$) in ihrer Gesamtheit bestehen. Zu den Zeiten Z_2 , Z_4 und Z_7 waren sie dagegen nur statistisch auffällig ($1\% < P < 5\%$). Keinerlei Unterschiede zwischen den Versuchssubstanzen bestehen zu den Zeiten Z_1 und Z_8 .

Die orthogonalen Vergleiche ergaben folgende Ergebnisse: (Sie wurden nur für die Zeiten Z_2 bis Z_7 , wie auf Seite 79 beschrieben, durchgeführt).

Die Wirkung von N 52 - ACB (BISOLVON-GRIBLETEN) gegenüber PLACEBO konnte für die Zeiten Z_3 bis Z_6 statistisch gesichert werden ($P < 1\%$), während sie zur Zeit Z_2 nur statistisch auffällig war ($1\% < P < 5\%$). Zur Zeit Z_7 konnten wir keine Wirkung nachweisen ($P > 5\%$).

Für die Substanz N 58 - Ap 678 (TRIGATAN) konnte die analgetische Wirkung gegenüber PLACEBO für die Zeiten Z_5 und Z_6 statistisch gesichert werden ($P < 1\%$), während sie für die Zeiten Z_2 bis Z_4 und Z_7 nur sta-

tistisch auffällig ist ($1 \% < P < 5 \%$).

Unterschiede in der analgetischen Wirkung der beiden Medikamente TRIGATAN und BISOLVON-GRIBLETEN konnten wir mit unserer Versuchsanordnung und mit den von uns angewandeten medizinisch-statistischen Methoden nicht nachweisen. Der orthogonale Vergleich war für alle Zeiten Z_2 bis Z_7 negativ ($P > 5 \%$).

Die analgetische Wirkung der Medikamente N 52 - ACB und N 58 - Ap 678 zusammen gegenüber Placebo (N 52 - ACB + N 58 - Ap 678 gegen PLACEBO) konnte für die Zeiten Z_2 bis Z_6 statistisch gesichert werden ($P < 1 \%$), lediglich zur Zeit Z_7 war sie nur statistisch auffällig ($1 \% < P < 5 \%$).

Die beiden von uns untersuchten Substanzen sind also analgetisch gleich stark wirksam, obwohl KADATZ, R. (1957) bei seinen Untersuchungen feststellte, daß VALMORIN eine stärkere analgetische Wirkung besitzt als ACETYLSALICYLSÄURE (vergl. S. 33); 152 mg/kg VALMORIN haben die gleiche Analgesie-Wirkung wie 300 mg/kg ACETYLSALICYLSÄURE. Dies ist wahrscheinlich dadurch zu erklären, daß das CODEIN die analgetische Wirkung der ACETYLSALICYLSÄURE in dem Kombinationspräparat N 52 - ACB (BISOLVON-GRIBLETEN) verstärkt. (Vergl. S. 8, Punkt 2).

Wir haben ohne Berücksichtigung des Körpergewichtes an alle Probanden je zwei Dragées Substanz verabreicht. Eine gleiche Dosis mg/kg in Dragées individuell für jeden Probanden herzustellen, ist viel zu aufwendig. Diese Fehlerquelle blieb in unserem Falle unberücksichtigt. Eine Korrektur dieses Fehlers würde im Sinne einer Verstärkung der analgetischen Wirkung der untersuchten Substanzen ausfallen, da wir ja im Falle eines großen Körpergewichtes zu wenig Substanz verabreicht haben. Aus diesem Grunde verzichteten wir auf eine Korrektur und begnügten uns mit den zuvor beschriebenen Ergebnissen und deren Signifikanzen.

Unsere Beobachtung (wie auf Seite 82 beschrieben), daß die Reizschwelle mit dem Widerstand des Zahnes in einer bestimmten zahlenmäßigen Gesetzmäßigkeit wächst, konnte statistisch gesichert werden ($P < 0,1 \%$).

Es ergab sich eine exponentielle Abhängigkeit der Reizschwelle (gemessen in d.B.) vom Zahnwiderstand (gemessen in K-Ohm).

ZUSAMMENFASSUNG

Mit Hilfe des "Sensotest"-Gerätes, von ENGELTER, A. entwickelt, wurde an 13 Probanden die Reizschwellenveränderung am Zahn nach Prämedikation der antineuralgischen Mischpräparate N 52 - ACB (BISOLVON-GRIBLETTEN), N 58 - Ap 678 (TRIGATAN) und eines PLACEBO gemessen. Wir führten die Untersuchung im doppelten Blindversuch durch. Die Versuchssubstanzen, von der Firma THOMAE zur Verfügung gestellt, setzten sich wie folgt zusammen:

N 52 - ACB = BISOLVON-GRIBLETTEN

BISOLVON	4 mg
CODEINPHOSPHAT	15 mg
ACETYLSALICYLSÄURE	300 mg

N 58 - Ap 678 = TRIGATAN

VALMORIN	300 mg
CHININHYDROCHLORID	25 mg
COFFEIN	25 mg
ASCORBINSÄURE	50 mg

Es zeigte sich eine deutliche Reizschwellenerhöhung nach Prämedikation der analgetischen Kombinationspräparate gegenüber PLACEBO. Die Wirkungsmaxima mit biologischer Streuung lagen bei folgenden Werten:

N 52 - ACB t = 45 Min. + 1,54 dB +- 0,28
 N 58 - Ap 678 t = 75 Min. + 1,73 dB +- 0,44
 PLACEBO t = 60 Min. + 0,23 dB +- 0,15

Die Auswertung erfolgte mit Hilfe der medizinisch-statistischen Methodik. Die doppelte Varianzanalyse ergab folgende Signifikanzen für die Gesamtaussage, daß zwischen diesen drei Versuchssubstanzen Unterschiede bestehen:

Zeiten:	Z ₁	Z ₂	Z ₃	Z ₄	Z ₅	Z ₆	Z ₇	Z ₈
Signifikanzen:	-	(+)	+	(+)	+	+	(+)	-

Die orthogonalen Vergleiche ergaben folgende Signifikanzen für die analgetische Wirkung der untersuchten Substanzen gegenüber PLACEBO:

Vergleich	Signifikanzen					
	Z ₂	Z ₃	Z ₄	Z ₅	Z ₆	Z ₇
N 52 - PLACEBO	(+)	+	+	+	+	-
N 58 - PLACEBO	(+)	(+)	(+)	+	+	(+)
N 52 - N 58	-	-	-	-	-	-

- = nicht signifikant ($P > 5 \%$)
 + = statistisch gesichert ($P < 1 \%$)
 (+) = statistisch auffällig ($1 \% < P < 5 \%$)

Während die analgetische Wirkung der Substanzen N 52 -

ACB und N 58 - Ap 678 gegenüber PLACEBO statistisch gesichert werden konnte, bzw. statistisch auffällig waren, konnte kein Unterschied in der Wirkungsstärke zwischen den beiden Medikamenten nachgewiesen werden.

Mit Hilfe der Korrelations- und Regressionsrechnung stellten wir eine statistisch gesicherte zahlenmäßige Abhängigkeit der Reizschwelle vom Zahnwiderstand fest ($P < 0,1 \%$). Die Regressionsgerade hat folgendes Aussehen:

$$y = 15,1 \lg x' - 11,6$$

y = Reizschwelle gemessen in d.B.

x' = Zahnwiderstand gemessen in K-Ohm

Die Reizschwelle wächst also exponentiell mit dem Zahnwiderstand.

LITERATURVERZEICHNIS

- ABELIN, L und
W. BERLI Zur Kenntnis der Wirkung der Acetyl-
salicylsäure (Aspirin) beim Menschen.
Schweiz.Med.Wschr. 90, 87 (1960)
- BAGINSKI, R. Untersuchungen über die Schmerz-
schwellen der Haut unter Wirkung
analgetischer Substanzen.
Med. Inaug. Diss., Kiel, 1961
- BEECHER, H.K. Clinical Studies of analgesic drugs.
Science, 116, 157 (1952)
- BEECHER, H.K. The measurement of pain. Prototype
the quantitative study of subjective
responses.
Pharmacol.Rev. 9, 59 (1957)
- BEISENHERZ, G.
und Mitarbeiter zitiert nach KADATZ, R. (1957)
- BIANCHI, C. und
FRANCESCHINI, J. Experimental observation on HAFF-
NER'S method for testing analgesic
drugs.
Brit. J. Pharmacol. 9, 280 (1954)
- BJÖRN, H. Elektrical Excitation of Teeth and
its Application to Dentistry.
Sv.Tandl.-Tidskr. 39, suppl. 1946
S. 31
- BLOCK, K.A. Untersuchungen über Reizschwellen-
veränderungen am menschlichen Zahn
unter Wirkung analgetischer Substan-
zen.
Med.Inaug.Diss., Mainz, 1961
- BLOCK, U. Prüfungen analgetischer Substanzen
mit dem Sensotestgerät.
Med.Inaug.Diss., Mainz, 1965
- BORMANN, H.v. Die Rolle des Phenacetin als schmerz-
stillendes Mittel in der heutigen
Kulturwelt.
Ärztl.Prax. 11, 343 (1959)

- BRAUER, R. Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung eines Antipyretikums in der Kombination mit einem Spasmolytikum auf die Sensibilität der Zahnpulpa.
Dtsch.Zahnärztl.Wschr. 31, 510 (1940)
- BÜRGI, E. zitiert nach THER, L. (1964)
- CHEN, J. und
H. BECKMANN zitiert nach KADATZ, R. (1957)
- DOCUMENTA GEIGY Wissenschaftliche Tabellen.
Basel 1960, S. 32, 36, 40 ff,
162 - 170.5
- DOMENJOZ, R. zitiert nach ENGELHORN, R. und S.
PÜSCHMANN (1963)
- EDDY, E. Studies of morphine, codein and
their derivatives.
J. of Pharmacol. 45, 339 (1932)
- ENGELHORN, R. und
S. PÜSCHMANN Pharmakologische Untersuchungen über
eine Substanz mit sekretolytischer
Wirkung.
Arzneim.-Forsch. 13, 474 (1963)
- ENGELTER, A., HAR- Zur Methodik der Prüfung der Wirk-
NISCH, H. und R. samkeit von Lokalanästhetika und
MARTIN Analgetika durch elektrische Reiz-
schwellenmessung am menschlichen
Zahn.
Stoma 1, 37 (1955)
- FLEISCH, A. und Auswertung der Analgetica im Tier-
M. DOLIVO versuch.
Helvet.physiol.Acta 11, 305 (1953)
- FLINN, F.B. und The effect on the pain threshold of
B.B. BRODIE n-acetyl-p-aminophenyl, a product
derived in the body from acetanilide.
Exp. Therapie 94, 76 (1948)
- FUCHS, H.R. und Analgetisch wirksame Arzneimittelper-
H. GIERTZ mische.
Arzneim.-Forsch. 10, 526 (1960)
- FÜHR, J. und Klinischer und experimenteller Bei-
G. STÄRK trag zur Chinintherapie.
Dtsch.Med.J. 7, 513 (1956)

- GEFFERT, R. Über die Schwierigkeiten der Objektivierung analgetischer Wirkungen am Menschen.
Münch.Med.Wschr. 51, 2355 (1959)
- GOETZE, F., BUR- zitiert nach SCHOEN, R. (1952)
RILY, A. und A.C.
IVY
- GROSS, F. Eine einfache Methode zur quantitativen Analgesieprüfung.
Helv.Physiol.Acta 5, C32 (1947)
- HAFFNER, A. Nachweis analgetischer Effekte.
Dtsch.Med.Wschr. 55, 731 (1929)
- HAUSCHILD, F. Pharmakologie
Leipzig 1956, S. 813-879
- HAUSCHILD, F. und Einführung in die Pharmakologie
V. GÖRISCH und Arzneiverordnungslehre.
Leipzig 1963, S. 264-286, 349-351
- HEINROTH, H. Über die Wirkung verschiedener Arzneimittel auf die Schmerzempfindlichkeit der Zahnpulpa.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. 116, 245 (1926)
- HESSE, E. Zur biologischen Wertbestimmung der Analgetika und ihrer Kombinationen.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. 158, 233 u. 247 (1930), 169, 453 (1933)
- HILDEBRANDT, F. Die Prüfung der Analgetika im Tierexperiment mittels einer neuen Methode.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. 174, 405 (1934)
- KADATZ, R. Pharmakologische Eigenschaften des 2-(-Chloräthyl)-2,3-dihydro-4-oxo-(benzo-1,3-oxazin), eines neuen Antiphlogisticum.
Arzneim.-Forsch.11, 7 (1957)
- KEELE, C.A. The assay of analgesic drugs on man.
Analyst.(Lond.) 77, 111 (1952)

- KNOLLE, G. Arzneimittelschäden aus der Sicht
des Zahnarztes.
Zahnärztl.Mitteilg. 6, 243, (1964)
- KOLL, W. Messung analgetischer Wirkungen durch
elektrische Zahnpulpareizung am Hund.
Arch.f.exper.Path.u.Pharmakol. 216,
83 (1952)
- KOLL, W. und G.
FLEISCHMANN Messungen der analgetischen Wirksam-
keit einiger Antipyretika am Hund.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. 198,
390 (1941)
- KOLL, W. und
H. REFFERT Eine neue Methode zur Messung analge-
tischer Wirkungen im Tierversuch. (Ver-
suche mit Morphin und einigen Morphin-
derivaten am Hund.)
Naunyn-Schmiedebergs Arch. 190, 687
(1938)
- KROHS, W. und
O. HENSEL Pyrazolone und Dioxypyrazolidine
Editio Cantor, Aulendorf 1961
- KUSCHINSKY, G. Taschenbuch der modernen Arzneibe-
handlung.
Stuttgart 1963, S. 158-164, 277 ff.
- KUSCHINSKY, G. Über die Beurteilung der Wirkung
neuer Arzneimittel.
Dtsch.Med.Wschr. 80, 1287 (1955)
- KUSCHINSKY, G. u.
H. LÜLLMANN Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie
Stuttgart 1964, S. 108-129, 140-
152, 170.
- LENDLE, L. Zur Prüfung von Analgetika mit Hilfe
der von FREY'schen Reizborste.
Arzneim.-Forsch. 2, 218 (1952)
- LUCKNER, H. und
R. MAGUN Eine Methode zur quantitativen Prü-
fung analgetischer Wirkungen im Tier-
versuch.
Zeitschr. f.d.ges.exper.Med. 117,
133, (1951)

- LÜLLMANN, H. Die Nebenwirkungen von Phenylbutazon.
Dtsch.Med.Wschr. 87, 30 (1962)
- MAINKA, H. Untersuchungen der Reizschwellenver-
änderungen am menschlichen Zahn un-
ter Lokalanästhetika.
Med.Inaug.Diss., Mainz 1965
- MORITZ, R. Prüfung und Vergleich der analgeti-
schen Wirksamkeit der Versuchssub-
stanzen Ap 2, Ap 67, Sp 585.
Med.Inaug.Diss., Marburg 1961
- NORTHOVER, B.J.
u. G. SUBRAMANIAN Analgesic-antipyretic drugs as in-
hibitors of kallikrein.
Brit.J.Pharmacol. 17, 107 (1961)
- PERESE, M. How to manage pain in malignant
disease.
J.Amer.Med.Ass. 175, 99 (1961)
- PERRY, W.F. und
E.M. BOYD zitiert nach ENGELHORN, R. und S.
PÜSCHMANN (1963)
- PFANZAGL, J. Allgemeine Methodenlehre der Statistik.
Berlin 1964, S. 214-215
Berlin 1962, S. 209-237, 252-259
- RIETHE, P. und
K.A. BLOCK Untersuchungen über Reizschwellenver-
änderungen am menschlichen Zahn unter
Wirkung analgetischer Substanzen.
Stoma 4, 248 (1962)
- ROSS, O.B. und
N.C. CHARLOTTE The use of controls in med. research.
J.Amer.Assoc. 145, 72 (1951)
- SCHAUMANN, O. Über eine neue Klasse von Verbindungen
mit spasmolytischer und zentralanalge-
tischer Wirksamkeit unter besonderer
Berücksichtigung des 1-Methyl-4-phenyl-
piperidin-4-carbonsäureäthylesters
(Dolantin).
Naunyn-Schmiedebergs Arch. 196,
109 (1940)

- SCHOEN, F. Über die Prämedikation bei ambulanten Patienten.
Das Dtsch.Zahnärztebl. 7, 11 (1959)
- SCHOEN, R. Klinische Stellung zu den Analgetika.
Arch.Exp.Path.u.Pharmacol. 216, 90 (1952)
- THER, L. Schmerzbekämpfung einst und jetzt.
Zahnärztl.Welt/Reform 4, 100 und 13, 436 (1964)
- THER, L., LINDNER, E. und G. VOGEL Zur pharmakologischen Wirkung der optischen Isomeren des Mathadons.
Dtsch.Apotheker-Zeitung 17, 514 (1963)
- WEIGMANN, R. Die Bedeutung des Coffeins in analgetischen Kombinationspräparaten.
Arzneim.-Forsch. 3, 606 (1953)
- WEINLAND, W.L. Zur Frage der Wirkungsprüfung eines Analgetikums.
Arzneim.-Forsch. 1, 223 (1951)
- WILBRANDT, W. Die neuen Zentralanalgetika.
Praxis 40, 866 (1952)
- WIRT, W. Methoden der Analgesie-Prüfung am Tier.
Arch.Exp.Path.u.Pharmacol. 216, 77 (1952)
- WOLFF, H.G., HARDY, J.D. und H. GODELL Studies of pain.
Ber.Physiol. 133, 218 (1943)
- ZELTER, G. Substanz P, ein Polypeptid aus Darm und Gehirn mit depressiven, hyperalgetischen und Morphin-antagonistischen Wirkungen auf das Zentralnervensystem.
Arch.Exper.Path.u.Pharmacol. 288, 513 (1956)

Herrn Prof. Dr. Dr. P. RIETHE möchte ich an dieser Stelle recht herzlich für die Überlassung der Arbeit und die freundliche Unterstützung danken.

Mein Dank gilt ferner Herrn Dr. DUDECK für seine Anregungen. Ebenso danke ich allen Herren, die sich für meine Untersuchungen zur Verfügung gestellt haben.

Auch der Firma THOMAE möchte ich recht herzlich für die Überlassung der Substanzen danken.

Lebenslauf

Ich, Bruno Karl W i l s k e , wurde am 29.6.1938 als Sohn des Landwirts Albert Wilske und dessen Ehefrau Frieda, geb. Balmer, in Baimaklia Kreis Cahul/Bessarabien (Rumänien) geboren. Im Jahre 1940 wurden meine Eltern im Rahmen der gesamten Deutschen Volksgruppe nach Dietfurt im Warthegau umgesiedelt. Hier wurde ich im Herbst 1944 in die Volksschule eingeschult. Im Januar 1945 flüchteten meine Eltern vor der Roten Armee in den Westen des Deutschen Reiches. Seit Februar 1945 wohnte ich mit meinen Eltern in Hambühren/Celle bei Hannover. Hier wurde ich erneut in die Volksschule eingeschult. Ab Ostern 1949 besuchte ich den mathematisch-naturwissenschaftlichen Zweig der Hermann Billung-Schule in Celle, mathematisch-naturwissenschaftliches und neusprachliches Gymnasium für Jungen. Hier legte ich am 25.2.1959 die Reifeprüfung ab. Am 6.4.1959 wurde ich als Wehrpflichtiger zur Ableistung des Wehrdienstes zum Panzeraufklärungsbataillon 1 in Braunschweig zur Deutschen Bundeswehr eingezogen. Am 30.9.1960 wurde ich als Leutnant der Reserve aus diesem Bataillon entlassen. Seit dem WS 1960/61 bin ich ordentlicher Studierender der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz. Nach einem vorklinischen Studium der Zahnheilkunde von fünf Semestern (WS 60/61, SS 61, WS 61/62,

SS 62, WS 62/63) bestand ich am 14.3.1963 vor dem Prüfungsausschuß in Mainz die zahnärztliche Vorprüfung mit der Note "gut". Nach Ableistung mehrerer Wehrübungen während der Semesterferien, wurde ich am 19.6. 1964 zum Oberleutnant der Reserve befördert. Am 5.3. 1965 heiratete ich Cand.med.dent. Rita Langendörfer aus Saarbrücken. Seit 1.4.1965 wohne ich in Mainz. Nach einem 5-semestrigen klinischen Studium der Zahnheilkunde in Mainz (SS 63, WS 63/64, SS 64, WS 64/65, SS 65) habe ich mich nun im SS 65 zur Ablegung der zahnärztlichen Prüfung vor dem Prüfungsausschuß in Mainz gemeldet.

Mainz, den 3. Juni 1965

